

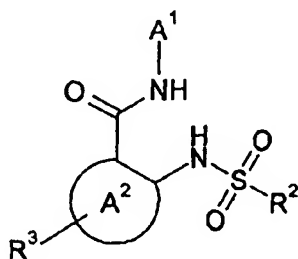
PCT
 WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
 Internationales Büro
 INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
 INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)



(51) Internationale Patentklassifikation 6 : C07C 311/00	A2	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/02850 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 20. Januar 2000 (20.01.00)
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 48%;"> (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/04427 (22) Internationales Anmeldedatum: 25. Juni 1999 (25.06.99) (30) Prioritätsdaten: 198 30 431.5 8. Juli 1998 (08.07.98) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): HOECHST MARION ROUSSEL DEUTSCHLAND GMBH [DE/DE]; Brüningstrasse 50, D-65929 Frankfurt am Main (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): SCHINDLER, Ursula [DE/DE]; Robert-Stolz-Strasse 56, D-65812 Bad Soden (DE). SCHÖNAFINGER, Karl [IT/DE]; Holunderweg 8, D-63755 Alzenau (DE). STROBEL, Hartmut [DE/DE]; Erlenweg 22, D-65835 Liederbach (DE). </div> <div style="width: 48%;"> (81) Bestimmungsstaaten: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Veröffentlicht <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i> </div> </div>		

(54) Title: SULFONYLAMINO CARBOXYLIC ACID N-ARYLAMIDES AS GUANYLATE CYCLASE ACTIVATORS

(54) Bezeichnung: SULFONYLAMINO-CARBONSÄURE-N-ARYLAMIDE ALS GUANYLATCYCLASE-AKTIVATOREN



(57) Abstract

The invention relates to compounds of formula (I), wherein A¹, A², R² and R³ have the meanings cited in the claims. Said compounds are valuable pharmaceutical active substances for the treatment and prophylaxis of diseases, e.g. cardiovascular diseases such as hypertension, angina pectoris, heart failures, thrombosis or atherosclerosis. The compounds of formula (I) have the ability of modulating endogenous production of cyclic guanosine monophosphate (cGMP) and are generally suitable for treatment and prophylaxis of pathological states associated with cGMP metabolic disorders. The invention also relates to the use of compounds of formula (I) for treatment and prophylaxis of the above-mentioned pathological states and for producing corresponding medicaments, to pharmaceutical preparations containing said compounds and to a method of production.

(57) Zusammenfassung

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der Formel (I), in der A¹, A², R² und R³ die in den Ansprüchen angegebenen Bedeutungen haben, die wertvolle Arzneimittelwirkstoffe für die Therapie und Prophylaxe von Krankheiten sind, zum Beispiel von Herz-Kreislaufkrankungen wie Bluthochdruck, Angina pectoris, Herzinsuffizienz, Thrombosen oder Atherosklerose. Die Verbindungen der Formel (I) haben die Fähigkeit zur Modulation der körpereigenen Produktion von cyclischem Guanosinmonophosphat (cGMP) und eignen sich generell zur Therapie und Prophylaxe von Krankheitszuständen, die mit einem gestörten cGMP-Haushalt verbunden sind. Die Erfindung betrifft die Verwendung von Verbindungen der Formel (I) zur Therapie und Prophylaxe der bezeichneten Krankheitszustände und zur Herstellung von Arzneimitteln dafür, neue Verbindungen der Formel (I), sie enthaltende pharmazeutische Präparate und Verfahren zu ihrer Herstellung.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

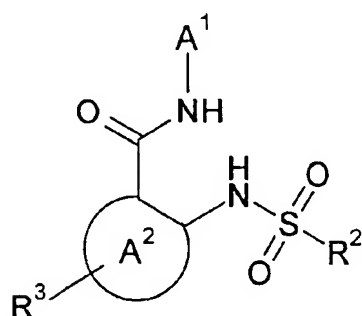
Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Letland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

Sulfonylamino-carbonsäure-N-arylamide als Guanylatcyclase-Aktivatoren

5

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der Formel I,



10

in der A¹, A², R² und R³ die unten angegebenen Bedeutungen haben, die wertvolle Arzneimittelwirkstoffe für die Therapie und Prophylaxe von Krankheiten sind, zum Beispiel von Herz-Kreislaufkrankungen wie Bluthochdruck, Angina pectoris, Herzinsuffizienz, Thrombosen oder Atherosklerose. Die Verbindungen der Formel I

15 haben die Fähigkeit zur Modulation der körpereigenen Produktion von cyclischem Guanosinmonophosphat (cGMP) und eignen sich generell zur Therapie und Prophylaxe von Krankheitszuständen, die mit einem gestörten cGMP-Haushalt verbunden sind. Die Erfindung betrifft die Verwendung von Verbindungen der Formel I zur Therapie und Prophylaxe der bezeichneten Krankheitszustände und zur

20 Herstellung von Arzneimitteln dafür, neue Verbindungen der Formel I, sie enthaltende pharmazeutische Präparate und Verfahren zu ihrer Herstellung.

cGMP ist ein wichtiger intrazellulärer Botenstoff, der über die Modulation cGMP-abhängiger Proteinkinasen, Phosphodiesterasen und Ionenkanäle eine Reihe von

25 pharmakologischen Effekten auslöst. Beispiele sind die Glattnuskelrelaxation, die

Inhibition der Thrombozytenaktivierung und die Hemmung von
Glattmuskelzellproliferation und Leukozytenadhäsion. cGMP wird durch partikuläre
und lösliche Guanylatcyclasen als Antwort auf eine Reihe extrazellulärer und
intrazellulärer Stimuli produziert. Im Falle der partikulären Guanylatcyclasen erfolgt
5 die Stimulation im wesentlichen durch peptidische Signalstoffe, wie dem atrialen
natriuretischen Peptid oder dem cerebralen natriuretischen Peptid. Die löslichen
Guanylatcyclasen (sGC), bei denen es sich um cytosolische, heterodimere
Hämproteine handelt, werden dagegen im wesentlichen durch eine Familie
niedermolekularer, enzymatisch gebildeter Faktoren reguliert. Wichtigstes Stimulans
10 ist das Stickstoffmonoxid (NO) oder eine nahe verwandte Spezies. Die Bedeutung
anderer Faktoren wie Kohlenmonoxid oder dem Hydroxylradikal ist noch weitgehend
ungeklärt. Als Aktivierungsmechanismus der Aktivierung durch NO wird die
Anbindung von NO an das Häm unter Ausbildung eines pentakoordinierten Häm-
Nitrosyl-Komplexes diskutiert. Die damit verbundene Freisetzung des im Basal-
15 Zustand an das Eisen gebundenen Histidins überführt das Enzym in die aktivierte
Konformation.

Aktive lösliche Guanylatcyclasen setzen sich aus je einer α - und einer β -
Untereinheit zusammen. Von den Untereinheiten wurden mehrere Subtypen
20 beschrieben, die sich untereinander bezüglich Sequenz, gewebespezifischer
Verteilung und Expression in verschiedenen Entwicklungsstadien unterscheiden. Die
Subtypen α_1 und β_1 werden hauptsächlich in Gehirn und Lunge exprimiert, während
 β_2 vor allem in Leber und Niere gefunden wird. In humanem fötalen Gehirn konnte
der Subtyp α_2 nachgewiesen werden. Die als α_3 und β_3 bezeichneten Untereinheiten
25 wurden aus menschlichem Gehirn isoliert und sind homolog zu α_1 und β_1 . Neuere
Arbeiten weisen auf eine α_2 -Untereinheit hin, die ein Insert in der katalytischen
Domäne enthält. Alle Untereinheiten zeigen große Homologien im Bereich der
katalytischen Domäne. Die Enzyme enthalten vermutlich ein Häm pro Heterodimer,
das über β_1 -Cys-78 und/oder β_1 -His-105 gebunden ist und Teil des regulatorischen
30 Zentrums ist.

Unter pathologischen Bedingungen kann die Bildung Guanylatcyclase-aktivierender Faktoren vermindert sein oder es kann durch das vermehrte Auftreten freier Radikale ein verstärkter Abbau derselben erfolgen. Die daraus resultierende verminderte Aktivierung der sGC führt über die Abschwächung der jeweiligen cGMP-vermittelten Zellantwort beispielsweise zum Anstieg des Blutdrucks, zur Plättchenaktivierung oder zu vermehrter Zellproliferation und Zelladhäsion. Als Folge kommt es zur Ausbildung von endothelialer Dysfunktion, Atherosklerose, Bluthochdruck, stabiler und instabiler Angina pectoris, Thrombosen, Myocardinfarkt, Schlaganfällen oder erektiler Dysfunktion. Die pharmakologische Stimulation der sGC bietet eine Möglichkeit zur Normalisierung der cGMP-Produktion und erlaubt damit die Behandlung bzw. Prävention derartiger Krankheiten.

Zur pharmakologischen Stimulation der sGC wurden bisher fast ausschließlich Verbindungen verwendet, deren Wirkung auf einer intermediären NO-Freisetzung beruht, beispielsweise organische Nitrate. Der Nachteil dieser Behandlungsweise liegt in der Toleranzentwicklung und Wirkungsabschwächung und der deshalb erforderlich werdenden höheren Dosierung.

Verschiedene nicht über eine NO-Freisetzung wirkende sGC-Stimulatoren wurden von Vesely in einer größeren Zahl von Arbeiten beschrieben. Die Verbindungen, bei denen es sich zumeist um Hormone, Pflanzenhormone, Vitamine oder zum Beispiel Naturstoffe wie Echsenstoffe handelt, zeigen jedoch durchweg nur schwache Effekte auf die cGMP-Bildung in Zelllysaten (D. L. Vesely, Eur. J. Clin. Invest. 15 (1985) 258; D. L. Vesely, Biochem. Biophys. Res. Comm. 88 (1979) 1244). Eine Stimulation Häm-freier Guanylatcyclase durch Protoporphyrin IX wurde durch Ignarro et al. (Adv. Pharmacol. 26 (1994) 35) nachgewiesen. Pettibone et al. (Eur. J. Pharmacol. 116 (1985) 307) beschrieben für Diphenyliodoniumhexafluorophosphat eine blutdrucksenkende Wirkung und führten diese auf eine Stimulation der sGC zurück. Isoliquiritiginin, das an isolierten Rattenaorten eine relaxierende Wirkung zeigt, aktiviert laut Yu et al. (Brit. J. Pharmacol. 114 (1995) 1587) ebenfalls die sGC. Ko et al. (Blood 84 (1994) 4226), Yu et al. (Biochem. J. 306 (1995) 787) und Wu et al.

(Brit. J. Pharmacol. 116 (1995) 1973) wiesen eine sGC-stimulierende Aktivität von 1-Benzyl-3-(5-hydroxymethyl-2-furyl)-indazol nach und demonstrierten eine antiproliferative und thrombozytenhemmende Wirkung.

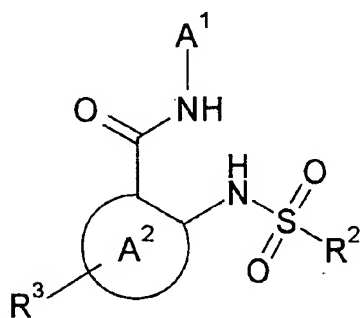
- 5 Eine Reihe von Sulfonylamino-carbonsäure-N-arylamiden der Formel I sind bereits bekannt. Verbindungen dieses Typs finden zum Beispiel Verwendung bei der Herstellung von photographischen Materialien (siehe zum Beispiel Chemical Abstracts 119, 105 755; 116, 245 151 und 104, 177 628) und enthalten für diesen Zweck in der N-Arylgruppe dann im allgemeinen als Substituenten leicht oxidierbare
- 10 Gruppen wie zum Beispiel zwei zueinander in para-Stellung stehende Hydroxygruppen. Für verschiedene Verbindungen der Formel I ist auch bereits eine pharmakologische Wirkung beschrieben. So wird zum Beispiel in der DE-A-35 23 705 für eine Reihe von 2-Phenylsulfonylamino-benzoesäureamiden eine anthelminthische Wirkung beschrieben. Antiparasitäre, antimikrobielle oder
- 15 fungizide Wirkungen von 2-Sulfonylamino-benzoesäure-N-(hetero)aryl-amiden werden zum Beispiel auch in der EP-A-420 805 und in Chemical Abstracts 122, 136 749; 120, 560; 119, 116 978; 116, 228 237; 116, 207 806; 115, 158 666 und 106, 152 850 erwähnt. Gemäß der EP-A-347 168 sind bestimmte Verbindungen der Formel I mit einer Pivalinsäurephenylesterstruktur Elastase-Inhibitoren und können
- 20 bei der Behandlung der Atherosklerose oder der Arthritis Verwendung finden. In Chemical Abstracts 104, 33 896 wird für bestimmte 2-Sulfonylamino-benzoesäure-N-phenoxyphenyl-amide eine psychotrope Wirkung beschrieben. Verschiedene 2-Trifluormethylsulfonylamino- und 2-Methylsulfonylamino-substituierte Benzoessäureamide werden in Hypertension 15 (1998) 823, J. Med. Chem. 33 (1990)
- 25 1312, EP-A-253 310, EP-A-324 377, EP-A-449 699, EP-A-530 702 und US-A-4 880 804 als antihypertensiv wirksame Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten beschrieben.

- Überraschend wurde nun gefunden, daß die Verbindungen der Formel I eine starke
- 30 Guanylatcyclase-Aktivierung bewirken, aufgrund derer sie zur Therapie und

Prophylaxe von Krankheiten geeignet sind, die mit einem niedrigen cGMP-Spiegel verbunden sind.

Die vorliegende Erfindung betrifft somit die Verwendung von Verbindungen der

5 Formel I,



in der

10 A¹ für einen Rest aus der Reihe Phenyl, Naphthyl und Heteroaryl steht, die alle durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Reste R¹ substituiert sein können;

der Ring A², der die Kohlenstoffatome umfaßt, die die Gruppen CO-NH- und

15 NH-SO₂R² tragen, für einen Benzolring, einen Naphthalinring, einen gesättigten oder teilweise ungesättigten 3-gliedrigen bis 7-gliedrigen Carbocyclus, einen gesättigten, teilweise ungesättigten oder aromatischen monocyclischen 5-gliedrigen bis 7-gliedrigen Heterocyclus, der ein oder mehrere Ring-Heteroatome aus der Reihe N, O und S enthält, oder einen gesättigten, teilweise ungesättigten oder aromatischen
20 bicyclischen 8-gliedrigen bis 10-gliedrigen Heterocyclus, der ein oder mehrere Ring-Heteroatome aus der Reihe N, O und S enthält, steht;

R¹ für Halogen, Aryl, CF₃, NO₂, OH, -O-(C₁-C₇)-Alkyl, -O-(C₂-C₄)-Alkyl-O-(C₁-C₇)-Alkyl, -O-Aryl, (C₁-C₂)-Alkylendioxy, NR⁵R⁶, CN, CO-NR⁵R⁶, COOH, CO-O-(C₁-C₅)-

25 Alkyl, Heterocyclyl, CHO, CO-(C₁-C₁₀)-Alkyl, CO-Aryl oder für (C₁-C₁₀)-Alkyl, das

durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Reste R^4 substituiert sein kann, steht;

R^2 für Aryl, Heterocyclyl, NR^5R^6 oder für (C_1-C_{10}) -Alkyl, das durch einen oder
5 mehrere gleiche oder verschiedene Reste R^4 substituiert sein kann, steht;

R^3 für einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe Wasserstoff, Halogen, CF_3 , OH, $-O-(C_1-C_{10})$ -Alkyl, $-O-(C_1-C_7)$ -Alkyl- R^7 , $-O$ -Aryl, SH, $-S-(C_1-C_{10})$ -Alkyl, $-S-(C_1-C_7)$ -Alkyl- R^7 , $-S$ -Aryl, (C_1-C_3) -Alkylendioxy, CN, NO_2 , NR^8R^9 ,
10 $CO-NR^5R^6$, $COOH$, $CO-O-(C_1-C_5)$ -Alkyl, Heterocyclyl, $S(O)_n-(C_1-C_7)$ -Alkyl, $S(O)_n$ -Aryl, $S(O)_n-NR^5R^6$ und (C_1-C_7) -Alkyl, das durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Reste R^4 substituiert sein kann, steht;

R^4 für Fluor, OH, $-O-(C_1-C_{10})$ -Alkyl, $-O-(C_1-C_7)$ -Alkyl- R^7 , $-O$ -Aryl, SH, $-S-(C_1-C_{10})$ -
15 Alkyl, $-S-(C_1-C_7)$ -Alkyl- R^7 , $-S$ -Aryl, $-P(O)(O-(C_1-C_5)-Alkyl)_2$, $-P(O)(OH)_2$, CN, NR^8R^9 , $CO-NH_2$, $CO-NH-(C_1-C_3)$ -Alkyl, $CO-N((C_1-C_3)-Alkyl)_2$, $COOH$, $CO-O-(C_1-C_5)$ -Alkyl, Heterocyclyl oder Oxo steht;

R^5 für Wasserstoff, (C_1-C_{10}) -Alkyl, das durch einen oder mehrere gleiche oder
20 verschiedene Substituenten R^4 und/oder durch Aryl substituiert sein kann, Aryl, Heterocyclyl, $CO-(C_1-C_{10})$ -Alkyl, CO -Aryl, CO -Heterocyclyl, $SO_2-(C_1-C_{10})$ -Alkyl, SO_2 -Aryl oder SO_2 -Heterocyclyl steht;

R^6 unabhängig von R^5 eine der für R^5 angegebenen Bedeutungen hat, oder R^5 und
25 R^6 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-gliedrigen bis 8-gliedrigen gesättigten oder teilweise ungesättigten Ring bilden, der zusätzlich zu dem die Gruppen R^5 und R^6 tragenden Stickstoffatom noch ein oder mehrere weitere Ring-Heteroatome aus der Reihe N, O und S enthalten kann und der durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe Fluor,
30 (C_1-C_5) -Alkyl, (C_1-C_3) -Hydroxyalkyl, $-(C_1-C_3)$ -Alkyl- $O-(C_1-C_4)$ -Alkyl, Aryl, CF_3 , OH, $-O-(C_1-C_7)$ -Alkyl, $-O$ -Aryl, $-O-(C_2-C_4)$ -Alkyl- $O-(C_1-C_7)$ -Alkyl, (C_2-C_3) -Alkylendioxy,

NR^8R^9 , CN , CO-NH_2 , $\text{CO-NH-(C}_1\text{-C}_3\text{)-Alkyl}$, $\text{CO-N}((\text{C}_1\text{-C}_3\text{)-Alkyl})_2$, COOH , $\text{CO-O-(C}_1\text{-C}_5\text{)-Alkyl}$, CHO , $\text{CO-(C}_1\text{-C}_5\text{)-Alkyl}$, $\text{S(O)}_n\text{-(C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkyl}$, $\text{S(O)}_n\text{-NH}_2$, $\text{S(O)}_n\text{-NH-(C}_1\text{-C}_3\text{)-Alkyl}$, $\text{S(O)}_n\text{-N}((\text{C}_1\text{-C}_3\text{)-Alkyl})_2$, Oxo , $\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-NH}_2$, $\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-NH-(C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkyl}$ und $\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-N}((\text{C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkyl})_2$ substituiert sein kann, wobei in dem Substituenten

- 5 $\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-N}((\text{C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkyl})_2$ die beiden Alkylgruppen durch eine Einfachbindung verknüpft sein können und dann zusammen mit dem sie tragenden Stickstoffatom einen 5-gliedrigen bis 7-gliedrigen Ring bilden, der neben dem Stickstoffatom und den Kohlenstoffatomen zusätzlich auch noch ein Sauerstoffatom, ein Schwefelatom oder eine Gruppe NR^5 als Ringglied enthalten kann;

10

R^7 für OH , $\text{-O-(C}_1\text{-C}_7\text{)-Alkyl}$, NH_2 , $\text{-NH-(C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkyl}$ oder $\text{-N}((\text{C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkyl})_2$ steht, wobei in dem Substituenten $\text{N}((\text{C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkyl})_2$ die beiden Alkylgruppen durch eine Einfachbindung verknüpft sein können und dann zusammen mit dem sie tragenden Stickstoffatom einen 5-gliedrigen bis 7-gliedrigen Ring bilden, der neben dem

- 15 Stickstoffatom und den Kohlenstoffatomen zusätzlich auch noch ein Sauerstoffatom, ein Schwefelatom oder eine Gruppe NR^5 als Ringglied enthalten kann;

R^8 für Wasserstoff oder $(\text{C}_1\text{-C}_7\text{)-Alkyl}$, das durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe OH , $\text{-O-(C}_1\text{-C}_5\text{)-Alkyl}$, NH_2 , $\text{-NH-(C}_1\text{-C}_4\text{)-}$

- 20 Alkyl und $\text{-N}((\text{C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkyl})_2$ substituiert sein kann, steht;

R^9 unabhängig von R^8 eine der Bedeutungen von R^8 hat oder für $\text{CO-(C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkyl}$ steht;

- 25 Aryl für Phenyl, Naphthyl oder Heteroaryl steht, die alle durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe Halogen, $(\text{C}_1\text{-C}_5\text{)-Alkyl}$, Phenyl, Toly, CF_3 , NO_2 , OH , $\text{-O-(C}_1\text{-C}_5\text{)-Alkyl}$, $\text{-O-(C}_2\text{-C}_4\text{)-Alkyl-O-(C}_1\text{-C}_3\text{)-Alkyl}$, $(\text{C}_1\text{-C}_2\text{)-Alkylendioxy}$, NH_2 , $\text{-NH-(C}_1\text{-C}_3\text{)-Alkyl}$, $\text{-N}((\text{C}_1\text{-C}_3\text{)-Alkyl})_2$, NH-CHO , $\text{-NH-CO-(C}_1\text{-C}_5\text{)-Alkyl}$, CN , CO-NH_2 , $\text{CO-NH-(C}_1\text{-C}_3\text{)-Alkyl}$, $\text{CO-N}((\text{C}_1\text{-C}_3\text{)-Alkyl})_2$, COOH , CO-O-
30 $(\text{C}_1\text{-C}_5\text{)-Alkyl}$, Heterocycl, CHO , $\text{CO-(C}_1\text{-C}_5\text{)-Alkyl}$, $\text{S(O)}_n\text{-(C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkyl}$, $\text{S(O)}_n\text{-}$

Phenyl, $S(O)_n$ -Tolyl, $S(O)_2$ -NH₂, $S(O)_2$ -NH-(C₁-C₃)-Alkyl und $S(O)_2$ -N((C₁-C₃)-Alkyl)₂, substituiert sein können;

5 Heteroaryl für den Rest eines monocyclischen 5-gliedrigen oder 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus oder eines bicyclischen 8-gliedrigen bis 10-gliedrigen aromatischen Heterocyclus steht, die jeweils ein oder mehrere Ring-Heteroatome aus der Reihe N, O und S enthalten;

10 Heterocyclyl für den Rest eines monocyclischen oder polycyclischen, 5-gliedrigen bis 11-gliedrigen gesättigten oder teilweise ungesättigten Heterocyclus steht, der ein oder mehrere Ring-Heteroatome aus der Reihe N, O und S enthält und der durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe Fluor, (C₁-C₅)-Alkyl, OH, -O-(C₁-C₅)-Alkyl, -O-(C₂-C₄)-Alkyl-O-(C₁-C₃)-Alkyl, NH₂, -NH-(C₁-C₃)-Alkyl, -N((C₁-C₃)-Alkyl)₂, CN, CO-NH₂, CO-NH-(C₁-C₃)-Alkyl, CO-N((C₁-C₃)-Alkyl)₂, COOH und CO-O-(C₁-C₅)-Alkyl substituiert sein kann;

n für 0, 1 oder 2 steht;

m für 2, 3 oder 4 steht;

20

in allen ihren stereoisomeren Formen und Mischungen davon in allen Verhältnissen, und ihrer physiologisch verträglichen Salze zur Herstellung eines Medikaments zur Aktivierung der löslichen Guanylatcyclase.

25 Können Gruppen oder Substituenten mehrfach in den Verbindungen der Formel I vorkommen, so können sie alle unabhängig voneinander die angegebenen Bedeutungen haben und können jeweils gleich oder verschieden sein.

30 Alkylreste können geradkettig oder verzweigt sein. Dies gilt auch, wenn sie in anderen Gruppen enthalten sind, zum Beispiel in Alkoxygruppen, Alkoxycarbonylgruppen oder in Aminogruppen, oder wenn sie substituiert sind.

- Beispiele für Alkylgruppen sind Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl, Pentyl, Hexyl, Heptyl, Octyl, Nonyl, Decyl, die n-Isomeren dieser Reste, Isopropyl, Isobutyl, Isopentyl, sec-Butyl, tert-Butyl, Neopentyl, 3,3-Dimethylbutyl. Unter dem Begriff Alkyl sind hier ausdrücklich auch ungesättigte Alkylreste zu verstehen, also Alkylreste, die eine
- 5 oder mehrere Doppelbindungen und/oder eine oder mehrere Dreifachbindungen enthalten, also Alkenylreste und Alkinyreste. Beispiele für solche Reste sind der Vinylrest, der 2-Propenylrest (Allylrest), der 2-Butenylrest, der 2-Methyl-2-propenylrest, der Ethinylrest, der 2-Propinylrest (Propargylrest) oder der 3-Butinylrest. Weiterhin sind unter dem Begriff Alkyl hier ausdrücklich auch Reste zu
- 10 verstehen, in denen durch einen internen Ringschluß ein cyclisches System gebildet wird, der Begriff Alkyl umfaßt also auch gesättigte und teilweise ungesättigte Cycloalkylreste und Cycloalkylalkylreste (durch Cycloalkyl substituiertes Alkyl). Beispiele für solche Cycloalkylreste sind Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl und Cycloctyl, die alle auch zum Beispiel durch einen oder
- 15 mehrere gleiche oder verschiedene (C₁-C₄)-Alkylreste, insbesondere durch Methyl, substituiert sein können. Beispiele für solche substituierten Cycloalkylreste sind 4-Methylcyclohexyl, 4-tert-Butylcyclohexyl oder 2,3-Dimethylcyclopentyl. Weiterhin umfaßt der Begriff Alkyl, soweit nichts anderes angegeben ist, hier ausdrücklich auch sowohl unsubstituierte Alkylreste als auch Alkylreste, die durch einen oder
- 20 mehrere, zum Beispiel ein, zwei, drei oder vier, gleiche oder verschiedene Arylreste substituiert sind. Unter dem Begriff Alkyl sind also hier also ausdrücklich auch Arylalkylreste zu verstehen, zum Beispiel Benzylreste, Phenylethylreste oder Indanylreste.
- 25 Ein für den Ring A² stehender gesättigter oder teilweise ungesättigter 3-gliedriger bis 7-gliedriger Carbocyclus kann sich den von monocyclischen Grundkörpern Cyclopropan, Cyclobutan, Cyclopentan, Cyclohexan oder Cycloheptan ableiten. Ist der Carbocyclus ungesättigt, kann er zum Beispiel eine Doppelbindung enthalten oder im Falle des 5-Rings, 6-Rings oder 7-Rings auch zwei Doppelbindungen
- 30 enthalten, die isoliert oder konjugiert sein können. Doppelbindungen können sich in beliebigen Positionen in Bezug auf die Gruppen CO-NH- und NH-SO₂-R² befinden,

es kann sich also beispielsweise auch eine Doppelbindung zwischen den beiden Ring-Kohlenstoffatomen befinden, die diese beiden Gruppen tragen.

Phenylreste, Naphthylreste und heterocyclische Reste, zum Beispiel

- 5 Heteroarylreste, können, soweit nicht anders angegeben, unsubstituiert sein oder einen oder mehrere, zum Beispiel ein, zwei, drei oder vier, gleiche oder verschiedene Substituenten tragen, die sich in beliebigen Positionen befinden können. Soweit nicht anders angegeben, können in diesen Resten als Substituenten zum Beispiel die in der Definition der Gruppe Aryl angegebenen Substituenten
- 10 auftreten. Sind in Verbindungen der Formel I Nitrogruppen als Substituenten vorhanden, so können insgesamt nur bis zu zwei Nitrogruppen im Molekül vorhanden sein. Sind zum Beispiel in Arylresten wie zum Beispiel Phenylresten und/oder in heterocyclischen Resten als Substituenten Phenylreste, Phenoxyreste, Benzylreste oder Benzyloxyreste vorhanden, so kann in diesen der Benzolring, auch
- 15 wiederum unsubstituiert sein oder durch einen oder mehrere, zum Beispiel ein, zwei, drei oder vier, gleiche oder verschiedene Reste substituiert sein, zum Beispiel durch Reste aus der Reihe (C₁-C₄)-Alkyl, Halogen, Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, Trifluormethyl, Cyan, Hydroxycarbonyl, ((C₁-C₄)-Alkoxy)carbonyl, Aminocarbonyl, Nitro, Amino, (C₁-C₄)-Alkylamino, Di-((C₁-C₄)-alkyl)amino und ((C₁-C₄)-Alkyl)carbonylamino.

20

- In monosubstituierten Phenylresten kann sich der Substituent in der 2-Position, der 3-Position oder der 4-Position befinden, in disubstituierten Phenylresten können sich die Substituenten in 2,3-Position, 2,4-Position, 2,5-Position, 2,6-Position, 3,4-Position oder 3,5-Position befinden. In trisubstituierten Phenylresten können sich die
- 25 Substituenten in 2,3,4-Position, 2,3,5-Position, 2,3,6-Position, 2,4,5-Position, 2,4,6-Position oder 3,4,5-Position befinden. TolyI (= Methylphenyl) ist 2-TolyI, 3-TolyI oder 4-TolyI. Naphthyl kann 1-Naphthyl oder 2-Naphthyl sein. In monosubstituierten 1-Naphthylresten kann sich der Substituent in der 2-Position, der 3-Position, der 4-Position, der 5-Position, der 6-Position, der 7-Position oder der 8-Position befinden,
- 30 in monosubstituierten 2-Naphthylresten in der 1-Position, der 3-Position, der 4-Position, der 5-Position, der 6-Position, der 7-Position oder der 8-Position. Auch in

höher substituierten Naphthylresten, zum Beispiel 1-Naphthylresten und 2-Naphthylresten, die zwei oder drei Substituenten tragen, können sich die Substituenten in allen möglichen Positionen befinden.

- 5 Heteroarylreste, Heterocyclylreste, für den Ring A² stehende Heterocyclen und Ringe, die von zwei an ein Stickstoffatom gebundenen Gruppen zusammen mit diesem Stickstoffatom gebildet werden, leiten sich bevorzugt von Heterocyclen ab, die ein, zwei, drei oder vier gleiche oder verschiedene Ring-Heteroatome enthalten, besonders bevorzugt von Heterocyclen, die ein oder zwei oder drei, insbesondere
- 10 ein oder zwei, gleiche oder verschiedene Heteroatome enthalten. Soweit nicht anders angegeben, können die Heterocyclen monocyclisch oder polycyclisch sein, zum Beispiel monocyclisch, bicyclisch oder tricyclisch. Bevorzugt sind sie monocyclisch oder bicyclisch. Die Ringe sind bevorzugt 5-Ringe, 6-Ringe oder 7-Ringe. Beispiele für monocyclische und bicyclische heterocyclische Systeme, von
- 15 denen sich in den Verbindungen der Formel I vorkommende Reste ableiten können, sind Pyrrol, Furan, Thiophen, Imidazol, Pyrazol, 1,2,3-Triazol, 1,2,4-Triazol, 1,3-Dioxol, 1,3-Oxazol, 1,2-Oxazol, 1,3-Thiazol, 1,2-Thiazol, Tetrazol, Pyridin, Pyridazin, Pyrimidin, Pyrazin, Pyran, Thiopyran, 1,4-Dioxin, 1,2-Oxazin, 1,3-Oxazin, 1,4-Oxazin, 1,2-Thiazin, 1,3-Thiazin, 1,4-Thiazin, 1,2,3-Triazin, 1,2,4-Triazin, 1,3,5-
- 20 Triazin, 1,2,4,5-Tetrazin, Azepin, 1,2-Diazepin, 1,3-Diazepin, 1,4-Diazepin, 1,3-Oxazepin, 1,3-Thiazepin, Indol, Benzothiophen, Benzofuran, Benzothiazol, Benzimidazol, Chinolin, Isochinolin, Cinnolin, Chinazolin, Chinoxalin, Phthalazin, Thienothiophene, 1,8-Naphthyridin und andere Naphthyridine, Pteridin, oder Phenothiazin, alle jeweils in gesättigter Form (Perhydro-Form) oder in teilweise
- 25 ungesättigter Form (zum Beispiel Dihydro-Form und Tetrahydro-Form) oder in maximal ungesättigter Form, soweit die betreffenden Formen bekannt und stabil sind. Zu den in Betracht kommenden Heterocyclen gehören somit beispielsweise auch die gesättigten Heterocyclen Pyrrolidin, Piperidin, Piperazin, Morpholin und Thiomorpholin. Der Sättigungsgrad von heterocyclischen Gruppen ist bei den
- 30 einzelnen Definitionen angegeben. Ungesättigte Heterocyclen können zum Beispiel eine, zwei oder drei Doppelbindungen im Ringsystem enthalten. 5-Ringe und 6-

Ringe in monocyclischen und polycyclischen Heterocyclen können insbesondere auch aromatisch sein.

Die von diesen Heterocyclen abgeleiteten Reste können über jedes geeignete

- 5 Kohlenstoffatom gebunden sein. Stickstoffheterocyclen, die an einem Ring-Stickstoffatom ein Wasserstoffatom (oder einen Substituenten) tragen, zum Pyrrol, Imidazol, Pyrrolidin, Morpholin, Piperazin etc., können auch über ein Ring-Stickstoffatom gebunden sein, insbesondere, wenn der betreffende Stickstoffheterocyclus an ein Kohlenstoffatom gebunden ist. Ein Thienylrest kann
- 10 beispielsweise als 2-Thienylrest oder 3-Thienylrest vorliegen, ein Furanrest als 2-Furylrest oder 3-Furylrest, ein Pyridylrest als 2-Pyridylrest, 3-Pyridylrest oder 4-Pyridylrest, ein Piperidinrest als 1-Piperidylrest, 2-Piperidylrest, 3-Piperidylrest oder 4-Piperidylrest, ein Thiomorpholinrest als 2-Thiomorpholinylrest, 3-Thiomorpholinylrest oder 4-Thiomorpholinylrest (= Thiomorpholinorest). Ein über ein
- 15 Kohlenstoffatom gebundener Rest, der sich vom 1,3-Thiazol oder vom Imidazol ableitet, kann über die 2-Position, die 4-Position oder die 5-Position gebunden sein.

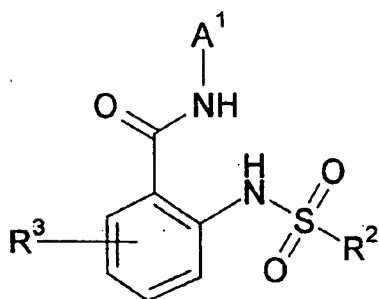
Soweit nicht anders angegeben, können die heterocyclischen Gruppen, wie zum Beispiel Heteroarylreste, unsubstituiert sein oder einen oder mehrere, zum Beispiel

- 20 einen, zwei, drei oder vier, gleiche oder verschiedene Substituenten tragen. Die Substituenten in Heterocyclen können sich in beliebigen Positionen befinden, beispielsweise in einem 2-Thienylrest oder 2-Furylrest in der 3-Position und/oder in der 4-Position und/oder in der 5-Position, in einem 3-Thienylrest oder 3-Furylrest in der 2-Position und/oder in der 4-Position und/oder in der 5-Position, in einem 2-
- 25 Pyridylrest in der 3-Position und/oder in der 4-Position und/oder in der 5-Position und/oder in der 6-Position, in einem 3-Pyridylrest in der 2-Position und/oder in der 4-Position und/oder in der 5-Position und/oder in der 6-Position, in einem 4-Pyridylrest in der 2-Position und/oder in der 3-Position und/oder in der 5-Position und/oder in der 6-Position. Soweit nicht anders angegeben, können als Substituenten zum
- 30 Beispiel die in der Definition der Gruppe Aryl angegebenen Substituenten auftreten, im Falle von gesättigten oder teilweise ungesättigten Heterocyclen als weitere

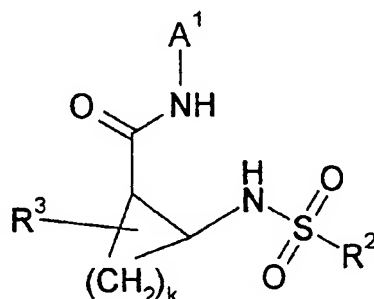
- Substituenten auch die Oxogruppe und die Thioxogruppe. Substituenten an einem Heterocyclus wie auch Substituenten an einem Carbocyclus können auch einen Ring bilden, es können also an ein Ringsystem weitere Ringe ankondensiert sein, so daß zum Beispiel cyclopenta-kondensierte, cyclohexa-kondensierte oder benzo-
- 5 kondensierte Ringe vorliegen können. Als Substituenten an einem substituierbaren Stickstoffatom eines Heterocyclus kommen insbesondere zum Beispiel unsubstituierte (C₁-C₅)-Alkylreste und arylsubstituierte Alkylreste, Arylreste, Acylreste wie CO-(C₁-C₅)-Alkyl, oder Sulfonylreste wie SO₂-(C₁-C₅)-Alkyl in Betracht. Geeignete Stickstoffheterocyclen können auch als N-Oxide oder als Quartärsalze
- 10 mit einem von einer physiologisch verträglichen Säure abgeleiteten Anion als Gegenion vorliegen. Pyridylreste können zum Beispiel als Pyridin-N-oxide vorliegen.

Halogen bedeutet Fluor, Chlor, Brom oder Iod, vorzugsweise Fluor oder Chlor.

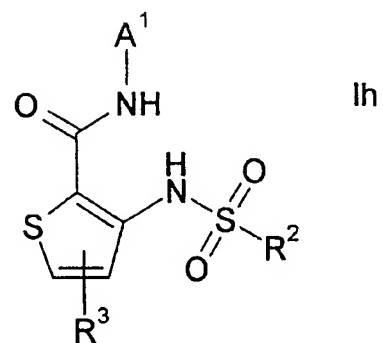
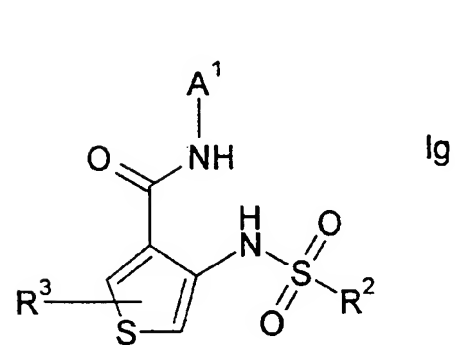
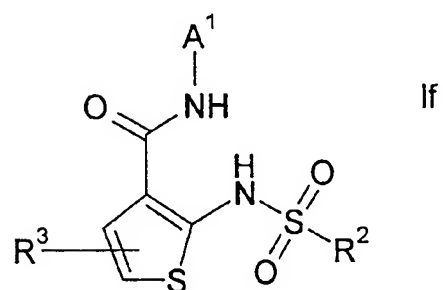
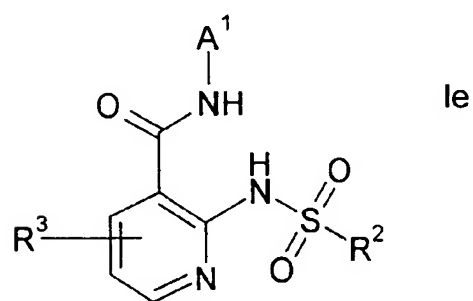
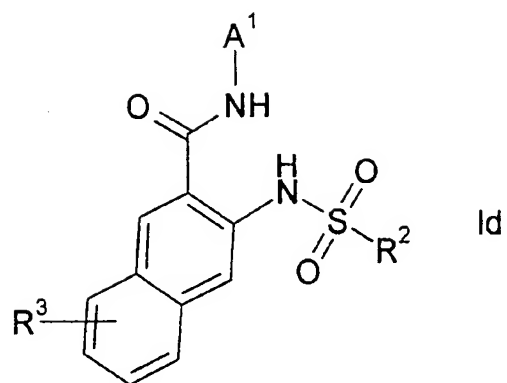
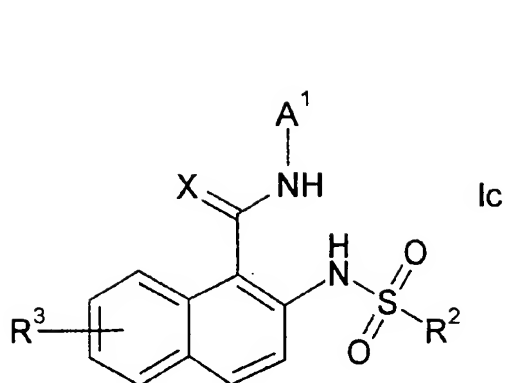
- 15 Ohne die vorliegende Erfindung einzuschränken, sind in den Formeln Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig und Ih Beispiele für Gruppen von erfindungsgemäß verwendbaren Verbindungen wiedergegeben, in denen A² in der Formel I spezifische Bedeutungen hat. In den Formeln Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig und Ih haben A¹, R² und R³ die oben für die Formel I angegebenen Bedeutungen, die Zahl k in der Formel Ib steht für 1, 2, 3, 4
- 20 oder 5.



Ia



Ib



Die vorliegende Erfindung umfaßt alle stereoisomeren Formen der Verbindungen der Formel I. In den Verbindungen der Formel I enthaltene Asymmetriezentren können alle unabhängig voneinander die S-Konfiguration oder die R-Konfiguration

- aufweisen. Die Erfindung umfaßt alle möglichen Enantiomeren und Diastereomeren, ebenso Mischungen von zwei oder mehr stereoisomeren Formen, zum Beispiel Mischungen von Enantiomeren und/oder Diastereomeren, in allen Verhältnissen. Enantiomere werden also in enantiomerenreiner Form, sowohl als linksdrehende als
- 5 auch als rechtsdrehende Antipoden, in Form von Racematen und in Form von Mischungen der beiden Enantiomeren in allen Verhältnissen von der Erfindung umfaßt. Bei Vorliegen einer cis/trans-Isomerie werden sowohl die cis-Form als auch die trans-Form und Gemische dieser Formen in allen Verhältnissen von der Erfindung umfaßt. Die Herstellung von einzelnen Stereoisomeren kann
- 10 gewünscht werden durch Auftrennung eines Gemisches nach üblichen Methoden, zum Beispiel durch Chromatographie oder Kristallisation, durch Verwendung von stereochemisch einheitlichen Ausgangssubstanzen bei der Synthese oder durch stereoselektive Synthese erfolgen. Gegebenenfalls kann vor einer Trennung von Stereoisomeren eine Derivatisierung erfolgen. Die Trennung eines
- 15 Stereoisomerengemisches kann auf der Stufe der Verbindungen der Formel I erfolgen oder auf der Stufe eines Zwischenprodukts im Verlaufe der Synthese. Bei Vorliegen von beweglichen Wasserstoffatomen umfaßt die vorliegende Erfindung auch alle tautomeren Formen der Verbindungen der Formel I.
- 20 Enthalten die Verbindungen der Formel I eine oder mehrere saure oder basische Gruppen, so umfaßt die Erfindung auch die entsprechenden physiologisch oder toxikologisch verträglichen Salze, insbesondere die pharmazeutisch verwendbaren Salze. So können die Verbindungen der Formel I, die saure Gruppen enthalten, an diesen Gruppen beispielsweise als Alkalimetallsalze, Erdalkalimetallsalze oder als
- 25 Ammoniumsalze vorliegen und erfindungsgemäß verwendet werden. Beispiele für solche Salze sind Natriumsalze, Kaliumsalze, Calciumsalze, Magnesiumsalze oder Salze mit Ammoniak oder organischen Aminen wie beispielsweise Ethylamin, Ethanolamin, Triethanolamin oder Aminosäuren. Verbindungen der Formel I, die eine oder mehrere basische, das heißt protonierbare, Gruppen enthalten, können in
- 30 Form ihrer Säureadditionssalze mit physiologisch verträglichen anorganischen oder organischen Säuren vorliegen und erfindungsgemäß verwendet werden, zum

- Beispiel als Salze mit Chlorwasserstoff, Bromwasserstoff, Phosphorsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäuren, Oxalsäure, Essigsäure, Weinsäure, Milchsäure, Salicylsäure, Benzoesäure, Ameisensäure, Propionsäure, Pivalinsäure,
- 5 Diethylelessigsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Pimelinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Äpfelsäure, Sulfaminsäure, Phenylpropionsäure, Gluconsäure, Ascorbinsäure, Isonicotinsäure, Zitronensäure, Adipinsäure usw. Enthalten die Verbindungen der Formel I gleichzeitig saure und basische Gruppen im Molekül, so gehören neben den geschilderten Salzformen auch innere Salze oder Betaine
- 10 (Zwitterionen) zu der Erfindung. Salze können aus den Verbindungen der Formel I nach üblichen, dem Fachmann bekannten Verfahren erhalten werden, beispielsweise durch Vereinigung mit einer organischen oder anorganischen Säure oder Base in einem Lösungsmittel oder Dispergiermittel, oder auch durch Anionenaustausch oder Kationenaustausch aus anderen Salzen.
- 15 Die vorliegende Erfindung umfaßt weiterhin alle Solvate von Verbindungen der Formel I, zum Beispiel Hydrate oder Addukte mit Alkoholen, sowie Derivate der Verbindungen der Formel I wie zum Beispiel Ester, und Pro-Drugs und aktive Metabolite.
- 20 A^1 steht bevorzugt für Phenyl, Naphthyl oder bicyclisches Heteroaryl, die alle durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Reste R^1 substituiert sein können. Für A^1 stehendes bicyclisches Heteroaryl ist besonders bevorzugt bicyclisches Heteroaryl mit 10 Ringgliedern, das bevorzugt ein oder zwei Stickstoffatome,
- 25 insbesondere ein Stickstoffatom, als Ring-Heteroatome enthält. Ganz besonders bevorzugt ist für A^1 stehendes bicyclisches Heteroaryl ein vom Chinolin abgeleiteter Rest.
- A^2 bildet bevorzugt zusammen mit den beiden die Gruppe R^2-SO_2-NH und die
- 30 Gruppe $CO-NH$ tragenden Atomen einen aromatischen Ring, besonders bevorzugt einen Benzolring oder einen Thiophenring.

- A¹ kann unsubstituiert sein, das heißt nur Wasserstoffatome tragen, oder kann wie angegeben durch einen oder mehrere, zum Beispiel einen, zwei, drei oder vier, gleiche oder verschiedene Reste R¹ substituiert sein. Bevorzugt ist ein substituierter
- 5 Rest A¹ durch einen, zwei oder drei, insbesondere einen oder zwei, Reste R¹ substituiert. Reste R¹ sind bevorzugt an Kohlenstoffatome in A¹ gebunden, die dem Kohlenstoffatom, das die Gruppe CO-NH trägt, nicht direkt nachbart sind. Steht A¹ für Phenyl, so stehen Reste R¹ besonders bevorzugt in meta-Position und/oder in para-Position, bezogen auf das Kohlenstoffatom, das die Gruppe CO-NH trägt. Trägt
- 10 ein für A¹ stehender Phenylrest einen Rest R¹, so steht dieser in vielen Fällen besonders vorteilhaft in der para-Position. Trägt ein für A¹ stehender Phenylrest als Rest R¹ eine Trifluormethylgruppe, so steht diese bevorzugt in der meta-Position. Trägt ein für A¹ stehender Phenylrest zwei für Chlor stehende Reste R¹, so stehen die beiden Chloratome bevorzugt in den Positionen 3 und 4.
- 15 Bevorzugte Reste R¹ sind Halogen, insbesondere Chlor, Trifluormethyl, (C₃-C₇)-Alkyl, Carboxymethyl, CONR⁵R⁶, 5-gliedriges bis 7-gliedriges Heterocyclyl, -O-Aryl, -CO-(C₁-C₁₀)-Alkyl, -CO-Aryl, -NH-CO-(C₁-C₁₀)-Alkyl, -NH-CO-Aryl, -N(CO-(C₁-C₁₀)-Alkyl)₂, -N(CO-Aryl)₂, -NH-SO₂-(C₁-C₁₀)-Alkyl, -NH-SO₂-Aryl, -N(SO₂-Aryl)₂ und
- 20 -N(SO₂-(C₁-C₁₀)-Alkyl)₂, wobei alle Alkylreste durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Reste R⁴ substituiert sein können. In einer für R¹ stehenden Gruppe CONR⁵R⁶ bilden bevorzugt R⁵ und R⁶ zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-gliedrigen bis 8-gliedrigen gesättigten oder teilweise ungesättigten Ring, der zusätzlich zu dem die Gruppen R⁵ und R⁶ tragenden
- 25 Stickstoffatom noch ein oder mehrere weitere Ring-Heteroatome aus der Reihe N, O und S enthalten kann und der wie oben angegeben durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten substituiert sein kann. Eine Gruppe besonders bevorzugter Reste R¹ bilden die Reste Halogen, insbesondere Chlor, Trifluormethyl, -O-Aryl, -NH-CO-(C₁-C₁₀)-Alkyl, -NH-CO-Aryl, -NH-SO₂-(C₁-C₁₀)-Alkyl,
- 30 und -NH-SO₂-Aryl, wobei alle Alkylreste durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Reste R⁴ substituiert sein können. Eine weitere Gruppe besonders

bevorzugter Reste R^1 bilden die Reste CONR^5R^6 , $-\text{CO}-(\text{C}_1-\text{C}_{10})\text{-Alkyl}$, $-\text{CO-Aryl}$,
-NH-CO-(C_1-C_{10})-Alkyl, -NH-CO-Aryl, $-\text{N}(\text{CO}-(\text{C}_1-\text{C}_{10})\text{-Alkyl})_2$, $-\text{N}(\text{CO-Aryl})_2$,
-NH-SO₂-(C_1-C_{10})-Alkyl, -NH-SO₂-Aryl, $-\text{N}(\text{SO}_2\text{-Aryl})_2$ und $-\text{N}(\text{SO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_{10})\text{-Alkyl})_2$,
wobei alle Alkylreste durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Reste R^4
5 substituiert sein können.

R^2 steht bevorzugt für Aryl, besonders bevorzugt für Phenyl oder 5-gliedriges oder 6-
gliedriges Heteroaryl, wobei die Reste unsubstituiert oder wie oben angegeben
substituiert sein können. Ganz besonders bevorzugt steht R^2 für Phenyl, Thienyl
10 oder Pyrazolyl, die alle jeweils durch einen oder zwei gleiche oder verschiedene
Reste aus der Reihe Halogen, CF₃ und (C_1-C_3)-Alkyl substituiert sein können.

Die für A^2 stehenden Ringe können unsubstituiert sein, das heißt nur für Wasserstoff
stehendes R^3 tragen, oder wie angegeben substituiert sein, das heißt einen oder
15 mehrere von Wasserstoff verschiedene Reste R^3 tragen. Die anderen
Substituentenpositionen am Ring A^2 , die keinen von Wasserstoff verschiedenen
Rest R^3 tragen, tragen Wasserstoffatome. Trägt der Ring A^2 einen oder mehrere
Reste R^3 , die von Wasserstoff verschieden sind, so trägt er bevorzugt einen oder
zwei derartige Reste R^3 , insbesondere einen derartigen Rest R^3 . Derartige Reste R^3
20 stehen bevorzugt in solchen Positionen des Ringes A^2 , die den Gruppen CO-NH und
 $\text{R}^2\text{SO}_2\text{-NH}$ nicht direkt nachbart sind. Wenn A^2 für einen gesättigten oder teilweise
ungesättigten Carbocyclus steht, steht derartiges R^3 bevorzugt für (C_1-C_4)-Alkyl,
insbesondere Methyl. Wenn A^2 für einen aromatischen Ring steht, insbesondere
wenn A^2 für einen Benzolring steht, steht derartiges R^3 bevorzugt für (C_1-C_3)-
25 Alkyl, Methoxy, Halogen oder CF₃, besonders bevorzugt für Methyl oder Chlor.
Wenn A^2 für einen aromatischen Ring, insbesondere einen Benzolring, steht, ist es
ganz besonders bevorzugt, wenn dieser als Substituenten ein Chloratom trägt, das
heißt, wenn ein für Chlor stehender Rest R^3 vorhanden ist und die anderen
Substituentenpositionen am Benzolring Wasserstoffatome tragen. Wenn A^2 für einen
30 Benzolring steht, stehen von Wasserstoff verschiedene Reste R^3 bevorzugt in den
Positionen 4 und/oder 5. Ist nur ein derartiger Rest R^3 an einem für A^2 stehenden

Benzolring vorhanden, so steht dieser Rest bevorzugt in der Position 5 (bezogen auf die Gruppe CO-NH in der 1-Position).

Wenn eine Gruppe durch einen oder mehrere Reste R^4 substituiert ist, so ist sie
5 bevorzugt durch einen, zwei oder drei, insbesondere einen oder zwei, gleiche oder verschiedene Reste R^4 substituiert. R^4 steht bevorzugt für Hydroxy, (C_1-C_4) -Alkyloxy, Di- $((C_1-C_4)$ -alkyl)amino oder Heteroaryl.

R^5 und R^6 stehen bevorzugt unabhängig voneinander für Wasserstoff, (C_1-C_9) -Alkyl,
10 $-(C_1-C_3)$ -Alkyl-O- (C_1-C_4) -Alkyl oder 5-gliedriges oder 6-gliedriges Aryl oder bilden zusammen mit dem R^5 und R^6 tragenden Stickstoffatom einen 5-gliedrigen bis 7-gliedrigen Heterocyclus, der zusätzlich zu dem die Gruppen R^5 und R^6 tragenden Stickstoffatom noch ein weiteres Ring-Heteroatom aus der Reihe N, O und S
15 enthalten kann und der durch einen oder mehrere, zum Beispiel einen, zwei, drei oder vier, gleiche oder verschiedene Reste wie oben angegeben substituiert sein kann, insbesondere durch Reste aus der Reihe (C_1-C_3) -Alkyl, 5-gliedriges Aryl und 6-gliedriges Aryl. Besonders bevorzugt bilden R^5 und R^6 zusammen mit dem sie tragenden Stickstoffatom einen 5-gliedrigen bis 7-gliedrigen Heterocyclus, der
20 zusätzlich zu dem die Gruppen R^5 und R^6 tragenden Stickstoffatom noch ein weiteres Ring-Heteroatom aus der Reihe N, O und S enthalten kann und der durch einen oder mehrere, zum Beispiel einen, zwei, drei oder vier gleiche oder verschiedene Reste wie oben angegeben substituiert sein kann, insbesondere durch
25 Reste aus der Reihe (C_1-C_3) -Alkyl, 5-gliedriges Aryl und 6-gliedriges Aryl. Ganz besonders bevorzugt leitet sich ein solcher Ring, der von R^5 und R^6 zusammen mit dem sie tragenden Stickstoffatom gebildet wird, ab vom Morpholin, Thiomorpholin, 1,1-Dioxo-thiomorpholin, 1-Oxo-thiomorpholin, 3,5-Dimethylmorpholin, cis-3,5-Dimethylmorpholin, 1-(Pyrimidin-2-yl)-piperazin, Piperidin-4-carbonsäureamid, 1-(2-Hydroxyethyl)-piperazin, 1-Methylpiperazin, 1-Ethylpiperazin, von 1-Arylpiperazinen, vom Piperazin-1-carbonsäureethylester, Piperidin, 2-Methylpiperidin, 4-
30 Hydroxypiperidin, vom 4-Oxopiperidin oder einem Ketal davon wie 1,4-Dioxa-8-aza-spiro[4.5]decan, vom Tetrahydropyridin, Tetrahydropyrimidin, 1-

Methylhomopiperazin, Thiazolidin, Pyrrolin, 3-Hydroxypyrrolidin, 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin oder 2,3-Dihydro-1H-isoindol, wobei der Ring über das Ring-Stickstoffatom bzw. im Falle der Piperazinderivate über das nicht substituierte Ring-Stickstoffatom gebunden ist. Speziell bevorzugt leitet sich ein solcher Ring, der von
5 R⁵ und R⁶ zusammen mit dem sie tragenden Stickstoffatom gebildet wird, ab vom Morpholin, Thiomorpholin, 1,1-Dioxo-thiomorpholin, 1-Oxo-thiomorpholin, 3,5-Dimethylmorpholin, cis-3,5-Dimethylmorpholin, 1-(Pyrimidin-2-yl)-piperazin, Piperidin-4-carbonsäureamid, 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin oder 2,3-Dihydro-1H-isoindol.

10

R⁸ steht bevorzugt für Wasserstoff, (C₁-C₃)-Alkyl, Di-((C₁-C₄)-alkyl)amino oder -(C₁-C₃)-Alkyl-O-(C₁-C₄)-Alkyl.

R⁹ steht bevorzugt für Wasserstoff, (C₁-C₃)-Alkyl oder Acetyl.

15

Aryl bedeutet bevorzugt Phenyl oder Heteroaryl, insbesondere Phenyl oder 5-gliedriges oder 6-gliedriges Heteroaryl. Bevorzugte Substituenten in Arylresten sind Halogen, CF₃, (C₁-C₃)-Alkyl, Cyan, Nitro und (C₁-C₃)-Alkyloxy, besonders bevorzugte Substituenten sind CF₃, Chlor, Methyl und Methoxy.

20

Heteroaryl steht bevorzugt für Reste, die sich von den Heteroaromaten Thiophen, Pyrazol, Thiazol, Oxazol, Pyridin, Pyrimidin, Pyridazin und Tetrazol ableiten.

Heterocyclyl steht bevorzugt für Reste, die sich von gesättigten Heterocyclen

25

ableiten, insbesondere für Reste, die sich vom Pyrrolidin, Piperidin, von N-Alkylpiperazinen, vom Morpholin, von Dialkylmorpholinen, vom Thiomorpholin oder Tetrahydrofuran ableiten.

Wenn eine Gruppe S(O)_n an ein Stickstoffatom gebunden ist, steht darin die Zahl n

30

bevorzugt für 1 oder 2, besonders bevorzugt für 2.

Bevorzugte Verbindungen gemäß der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der Formel I, in der einer oder mehrere der darin enthaltenen Reste bevorzugte Bedeutungen haben, wobei alle Kombinationen von bevorzugten Substituentendefinitionen Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind. Auch von

5 allen bevorzugten Verbindungen der Formel I betrifft die vorliegende Erfindung alle ihre stereoisomeren Formen und Mischungen davon in allen Verhältnissen, und ihre physiologisch verträglichen Salze. Eine Gruppe von bevorzugten Verbindungen gemäß der vorliegenden Erfindung bilden zum Beispiel solche Verbindungen der Formel I, in der A¹ für Phenyl steht, das in der 4-Position einen Rest R¹ trägt; der

10 Ring A², der die Kohlenstoffatome umfaßt, die die Gruppen CO-NH- und NH-SO₂R² tragen, für einen Benzolring oder einen Thiophenring steht; und R¹ für einen Substituenten aus der Reihe CO-(C₁-C₁₀)-Alkyl, CO-Aryl, CO-NR⁵R⁶, -NH-CO-(C₁-C₁₀)-Alkyl, -NH-CO-Aryl, -N(CO-(C₁-C₁₀)-Alkyl)₂, -N(CO-Aryl)₂, -NH-SO₂-(C₁-C₁₀)-Alkyl, -NH-SO₂-Aryl, -N(SO₂-(C₁-C₁₀)-Alkyl)₂, und -N(SO₂-Aryl)₂, worin alle Alkylreste

15 durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Reste R⁴ substituiert sein können, steht; in allen ihren stereoisomeren Formen und Mischungen davon in allen Verhältnissen, und ihre physiologisch verträglichen Salze.

Verbindungen der Formel I können nach oder analog zu in der Literatur

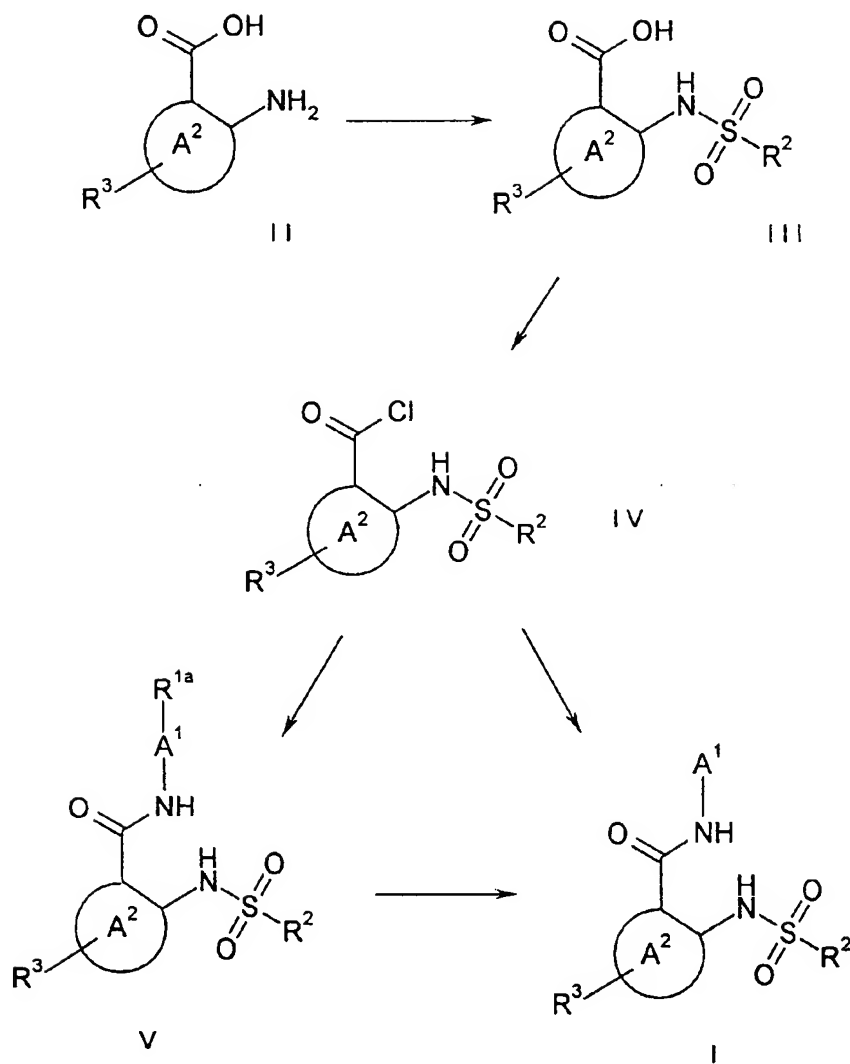
20 beschriebenen Verfahren hergestellt werden. Auf den entsprechenden Inhalt von Dokumenten, in denen bereits Verbindungen der Formel I beschrieben sind, zum Beispiel die DE-A-35 23 705 und ihre Äquivalenzen, wird hier ausdrücklich Bezug genommen. Der entsprechende Inhalt dieser Dokumente ist Bestandteil der vorliegenden Offenbarung. Die Herstellung von Verbindungen der Formel I ist

25 zudem im folgenden erläutert.

Gemäß dem Schema 1 kann zunächst eine Aminocarbonsäure der Formel II in einem Lösungsmittel wie Wasser, Pyridin oder einem Ether in Gegenwart einer Base mit einem Sulfonylchlorid der Formel R²-SO₂-Cl oder einem Sulfonsäureanhydrid

30 umgesetzt werden. Als Base kommen anorganische Basen wie zum Beispiel

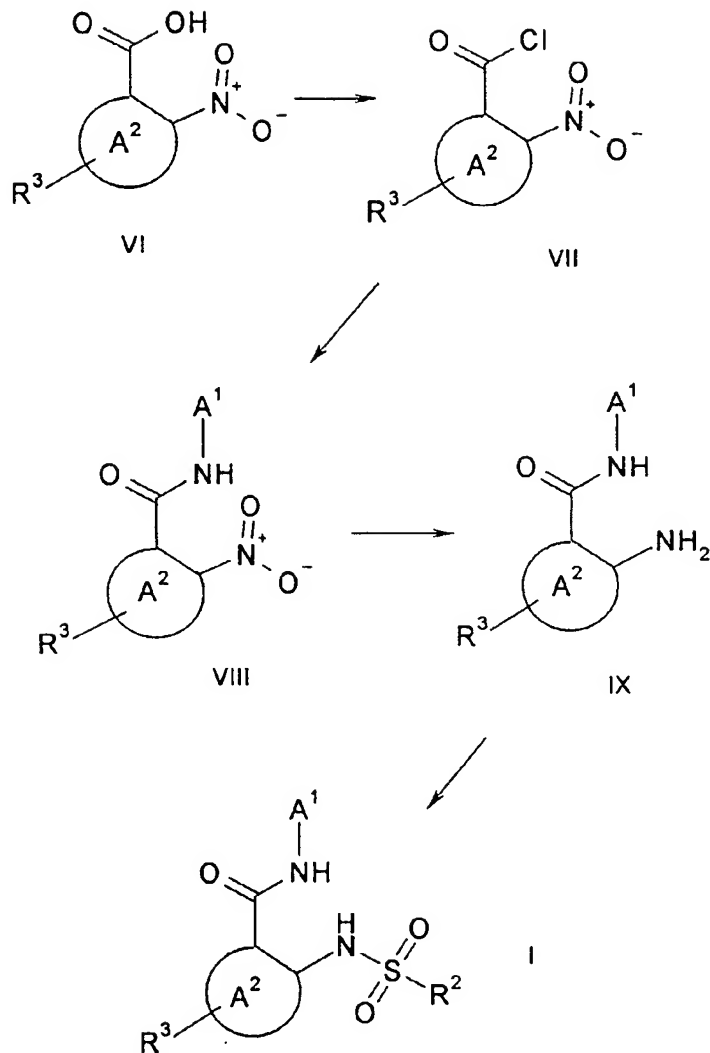
Schema 1



- 5 Natriumcarbonat oder organische Basen wie zum Beispiel Pyridin oder Triethylamin in Betracht. Die erhaltene Sulfonylaminocarbonsäure der Formel III kann dann zum Beispiel durch Umsetzung mit einem Chlorierungsmittel wie zum Beispiel Phosphorpentachlorid, Phosphoroxychlorid oder Thionylchlorid in einem inerten Lösungsmittel zu einem Säurechlorid der Formel IV aktiviert werden und dann mit
- 10 einem Arylamin umgesetzt werden. Die Aktivierung der Carbonsäuregruppe in der

- Verbindung der Formel III kann aber auch auf andere Art erfolgen, zum Beispiel durch eine der zahlreichen, dem Fachmann geläufigen Methoden, die in der Peptidchemie zur Knüpfung von Amidbindungen angewandt werden, zum Beispiel durch Überführung in ein gemischtes Anhydrid oder einen aktivierten Ester oder
- 5 unter Verwendung eines Carbodiimids wie Dicyclohexylcarbodiimid.
- Die Umsetzung der aktivierten Sulfonylaminocarbonsäure mit einem Arylamin wird vorteilhaft in einem inerten Lösungsmittel wie zum Beispiel Pyridin, Tetrahydrofuran oder Toluol mit oder ohne Zusatz einer inerten Hilfsbase, zum Beispiel eines tertiären Amins oder von Pyridin, durchgeführt. Enthält das in die Umsetzung mit der
- 10 aktivierten Carbonsäure eingesetzte Arylamin in der Gruppe A^1 bereits den oder die gewünschten Substituenten R^1 , hat das Arylamin also die Formel A^1-NH_2 , worin die Gruppe A^1 wie oben angegeben einen oder mehrere Substituenten R^1 enthalten kann, so führt die Umsetzung direkt zum Endprodukt der Formel I. Die aktivierten Carbonsäuren können aber auch zunächst mit einem Arylamin der Formel
- 15 $R^{1a}-A^1-NH_2$ umgesetzt werden, in der R^{1a} für Wasserstoff oder für eine oder mehrere der Gruppen R^1 steht, die als Substituenten in A^1 enthalten sein können, oder R^{1a} für eine oder mehrere Gruppen steht, die in Gruppen R^1 gemäß der obigen Definition umgewandelt werden können. Beispielsweise kann R^{1a} für ein Wasserstoffatom stehen, das in einer elektrophilen Reaktion durch einen anderen Rest wie zum
- 20 Beispiel ein Halogenatom oder eine Aldehydgruppe ersetzt wird, oder für eine Estergruppe, die in eine Amidgruppe überführt wird. Die Überführung des zunächst erhaltenen Reaktionsprodukts der Formel V in eine Verbindung der Formel I kann nach Standardverfahren erfolgen.
- 25 Verbindungen der Formel I können zum Beispiel auch dadurch erhalten werden, daß zunächst eine geeignet substituierte Nitrocarbonsäure der Formel VI aktiviert wird, zum Beispiel durch Überführung in das entsprechende Säurechlorid der Formel VII oder auf andere Art, und dann zum Beispiel mit einem substituierten Arylamin der Formel A^1-NH_2 analog den oben beschriebenen Verfahren umgesetzt wird (siehe
- 30 Schema 2). Bevor in den erhaltenen Nitro-Zwischenprodukten der Formel VIII die

Schema 2



5

Nitrogruppe zur Aminogruppe reduziert wird, kann die aktivierende Wirkung der Nitrogruppe auf den Ring A^2 ausgenutzt werden und ein geeigneter Rest R^3 , zum Beispiel ein Halogenatom, durch Umsetzung mit einem Nucleophil, zum Beispiel einem Amin, durch einen anderen Rest R^3 ausgetauscht werden. Die Reduktion der

10 Nitrogruppe zur Aminogruppe kann beispielsweise durch katalytische Hydrierung in Gegenwart eines Edelmetall-Katalysators oder vorzugsweise in Gegenwart von

- Raney-Nickel in einem Lösungsmittel wie Ethanol, Eisessig oder ethanolischer Salzsäure erfolgen, oder durch Reduktion mit einem unedlen Metall wie Zinn, Zink oder Eisen in Gegenwart von Säure. Die Reduktion kann beispielsweise auch mit Zinn-(II)-chlorid oder durch Reaktion mit Natriumdithionit, vorteilhaft zum Beispiel in
- 5 einem Gemisch von Methanol, Tetrahydrofuran und Wasser als Lösungsmittel, vorgenommen werden. Die Sulfonylierung der Aminogruppe in dem Reduktionsprodukt der Formel IX mit einem aktivierten Sulfonsäurederivat analog den oben beschriebenen Reaktionen, zum Beispiel mit einem Sulfonsäurechlorid in Gegenwart von Pyridin, ergibt schließlich die Verbindung der Formel I. An Stelle
- 10 eines Arylamins der Formel A^1-NH_2 kann auch wiederum ein Arylamin der Formel $R^{1a}-A^1-NH_2$ eingesetzt werden, in der R^{1a} die oben angegebene Bedeutung hat, und die Gruppe oder die Gruppen R^{1a} dann anschließend in die Gruppe oder die Gruppen R^1 überführt werden.
- 15 Alle Reaktionen zur Synthese der Verbindungen der Formel I sind dem Fachmann an sich wohlbekannt und können unter Standardbedingungen durchgeführt werden. Nähere Angaben dazu finden sich zum Beispiel in Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Thieme-Verlag, Stuttgart, oder Organic Reactions, John Wiley & Sons, New York. Je nach den Gegebenheiten des Einzelfalls kann es bei der
- 20 Synthese der Verbindungen der Formel I zur Vermeidung von Nebenreaktionen auch vorteilhaft oder notwendig sein, bestimmte funktionelle Gruppen vorübergehend durch die Einführung von Schutzgruppen zu blockieren und später dann wieder freizusetzen oder funktionelle Gruppen zunächst in Form von Vorstufen einzusetzen, aus denen in einem späteren Schritt dann die gewünschte funktionelle
- 25 Gruppe erzeugt wird. Solche Synthesestrategien und die für den Einzelfall geeigneten Schutzgruppen oder Vorstufen sind dem Fachmann bekannt. Die erhaltenen Verbindungen der Formel I können gegebenenfalls nach üblichen Reinigungsmethoden, zum Beispiel durch Umkristallisation oder Chromatographie, gereinigt werden. Die Ausgangsverbindungen für die Herstellung der Verbindungen
- 30 der Formel I sind käuflich erhältlich oder können nach oder analog zu Literaturvorschriften hergestellt werden.

Die Verbindungen der Formel I bewirken über die Aktivierung der löslichen Guanylatcyclase (sGC) eine Erhöhung der cGMP-Konzentration und sind deshalb wertvolle Agenzien zur Therapie und Prophylaxe von Krankheiten, die mit einem niedrigen oder erniedrigten cGMP-Spiegel verbunden sind oder durch einen solchen verursacht werden oder zu deren Therapie oder Prophylaxe eine Erhöhung oder Normalisierung des vorhandenen cGMP-Spiegels angestrebt wird. Die Aktivierung der sGC durch die Verbindungen der Formel I kann zum Beispiel in dem unten beschriebenen Aktivitätsassay untersucht werden.

10

Krankheiten und pathologische Zustände, die mit einem niedrigen cGMP-Spiegel verbunden sind oder bei denen eine Erhöhung oder Normalisierung des cGMP-Spiegels angestrebt wird und zu deren Therapie und Prophylaxe Verbindungen der Formel I eingesetzt werden können, sind zum Beispiel Herz-Kreislauf-Erkrankungen wie endotheliale Dysfunktion, diastolische Dysfunktion, Atherosklerose, Bluthochdruck, stabile und instabile Angina pectoris, Thrombosen, Restenosen, Myocardinfarkt, Schlaganfälle, Herzinsuffizienz oder Pulmonalhypertonie, oder zum Beispiel erektile Dysfunktion, Asthma bronchiale, chronische Niereninsuffizienz und Diabetes. Verbindungen der Formel I können darüber hinaus eingesetzt werden bei der Therapie der Leberzirrhose sowie zur Verbesserung einer eingeschränkten Lernfähigkeit oder Gedächtnisleistung. Bevorzugt werden die Verbindungen der Formel I bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen wie endotheliale Dysfunktion, diastolische Dysfunktion, Atherosklerose, Bluthochdruck, stabile und instabile Angina pectoris, Thrombosen, Restenosen, Myocardinfarkt, Schlaganfälle, Herzinsuffizienz oder Pulmonalhypertonie, bei erektiler Dysfunktion oder zur Verbesserung einer eingeschränkten Lernfähigkeit oder Gedächtnisleistung eingesetzt.

25

Die Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch verträglichen Salze können somit am Tier, bevorzugt am Säugetier, und insbesondere am Menschen als Arzneimittel für sich allein, in Mischungen untereinander oder zusammen mit anderen Wirkstoffen verwendet werden. Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist

30

daher insbesondere auch die Verwendung von Verbindungen der Formel I und ihren physiologisch verträglichen Salzen zur Herstellung eines Medikaments zur Therapie oder Prophylaxe der vorstehend genannten Krankheitsbilder sowie die Verwendung zur Herstellung eines Medikaments zur Erhöhung oder Normalisierung eines

- 5 gestörten cGMP-Haushalts. Ebenso ist Gegenstand der Erfindung die Verwendung der Verbindungen der Formel I und ihrer physiologisch verträglichen Salze zur Aktivierung der löslichen Guanylatcyclase, ihre Verwendung zur Therapie oder Prophylaxe der vorstehend genannten Krankheitsbilder und ihre Verwendung zur Erhöhung oder Normalisierung eines gestörten cGMP-Haushalts.

10

Arzneimittel gemäß der vorliegenden Erfindung können oral, zum Beispiel in Form von Pillen, Tabletten, Filmtabletten, Dragees, Granulaten, Hart- und Weichgelatinekapiteln, wäßrigen, alkoholischen oder öligen Lösungen, Sirupen, Emulsionen oder Suspensionen, oder rektal, zum Beispiel in Form von

- 15 Suppositorien, verabreicht werden. Die Verabreichung kann aber auch parenteral erfolgen, zum Beispiel subkutan, intramuskulär oder intravenös in Form von Injektionslösungen oder Infusionslösungen. Weitere in Betracht kommende Applikationsformen sind zum Beispiel die perkutane oder topische Applikation, zum Beispiel in Form von Salben, Tinkturen, Sprays oder transdermalen therapeutischen
- 20 Systemen, oder die inhalative Applikation in Form von Nasalsprays oder Aerosolmischungen, oder zum Beispiel Mikrokapseln, Implantate oder Rods. Die bevorzugte Applikationsform hängt zum Beispiel von der zu behandelnden Krankheit und ihrer Stärke ab.

- 25 Die Herstellung der erfindungsgemäßen Medikamente kann nach den bekannten Standardverfahren zur Herstellung pharmazeutischer Präparate erfolgen. Dazu werden ein oder mehrere Verbindungen der Formel I und/oder ihre physiologisch verträglichen Salze zusammen mit einem oder mehreren festen oder flüssigen galenischen Trägerstoffen und/oder Zusatzstoffen oder Hilfsstoffen und, wenn
- 30 gewünscht, in Kombination mit anderen Arzneimittelwirkstoffen mit therapeutischer oder prophylaktischer Wirkung in eine geeignete Verabreichungsform bzw.

Dosierungsform gebracht, die dann als Arzneimittel in der Humanmedizin oder Veterinärmedizin verwendet werden kann. Die pharmazeutischen Präparate enthalten eine therapeutisch oder prophylaktisch wirksame Dosis der Verbindungen der Formel I und/oder ihrer physiologisch verträglichen Salze, die normalerweise 0.5
5 bis 90 Gewichtsprozent des pharmazeutischen Präparats ausmacht.

Für die Herstellung beispielsweise von Pillen, Tabletten, Dragees und Hartgelatine kapseln kann man Lactose, Stärke, zum Beispiel Maisstärke, oder Stärkederivate, Talk, Stearinsäure oder deren Salze, etc. verwenden. Trägerstoffe
10 für Weichgelatine kapseln und Suppositorien sind zum Beispiel Fette, Wachse, halb feste und flüssige Polyole, natürliche oder gehärtete Öle etc. Als Trägerstoffe für die Herstellung von Lösungen, zum Beispiel Injektionslösungen, oder von Emulsionen oder Sirupen eignen sich beispielsweise Wasser, physiologische Kochsalzlösung, Alkohole wie Ethanol, Glycerin, Polyole, Saccharose, Invertzucker,
15 Glucose, Mannit, pflanzliche Öle etc. Die Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch verträglichen Salze können auch lyophilisiert werden und die erhaltenen Lyophilisate zum Beispiel zur Herstellung von Injektionspräparaten oder Infusionspräparaten verwendet werden. Als Trägerstoffe für Mikrokapseln, Implantate oder Rods eignen sich zum Beispiel Mischpolymerisate aus Glykolsäure
20 und Milchsäure.

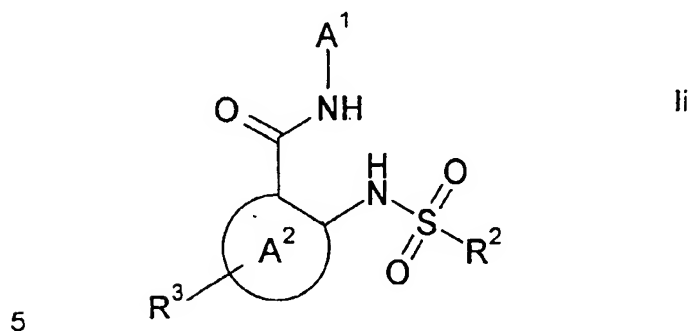
Die pharmazeutischen Präparate können neben den Wirkstoffen und Trägerstoffen noch übliche Zusatzstoffe enthalten, zum Beispiel Füllstoffe, Spreng-, Binde-, Gleit-, Netz-, Stabilisierungs-, Emulgier-, Dispergier-, Konservierungs-, Süß-, Färbe-,
25 Geschmacks- oder Aromatisierungs-, Dickungs-, Verdünnungsmittel, Puffersubstanzen, ferner Lösungsmittel oder Lösungsvermittler oder Mittel zur Erzielung eines Depoteffekts, Salze zur Veränderung des osmotischen Drucks, Überzugsmittel oder Antioxidantien.

30 Die Dosierung des zu verabreichenden Wirkstoffs der Formel I und/oder eines physiologisch verträglichen Salze davon hängt vom Einzelfall ab und ist wie üblich

- für eine optimale Wirkung den individuellen Gegebenheiten anzupassen. So hängt sie ab von der Art und Stärke der zu behandelnden Krankheit sowie von Geschlecht, Alter, Gewicht und individueller Ansprechbarkeit des zu behandelnden Menschen oder Tieres, von der Wirkstärke und Wirkdauer der eingesetzten Verbindungen,
- 5 davon, ob akut oder chronisch therapiert wird oder Prophylaxe betrieben wird, oder davon, ob neben Verbindungen der Formel I weitere Wirkstoffe verabreicht werden. Im allgemeinen ist eine Tagesdosis von etwa 0.01 bis 100 mg/kg, vorzugsweise 0.1 bis 10 mg/kg, insbesondere 0.3 bis 5 mg/kg (jeweils mg pro kg Körpergewicht) bei
- 10 Verabreichung an einen ca. 75 kg schweren Erwachsenen zur Erzielung der angestrebten Wirkung angemessen. Die Tagesdosis kann in einer Einzeldosis verabreicht werden oder, insbesondere bei der Applikation größerer Mengen, in mehrere, zum Beispiel zwei, drei oder vier Einzeldosen aufgeteilt werden. Gegebenenfalls kann es, je nach individuellem Verhalten, erforderlich werden, von der angegebenen Tagesdosis nach oben oder nach unten abzuweichen.
- 15 Pharmazeutische Präparate enthalten normalerweise 0.2 bis 500 mg, vorzugsweise 1 bis 200 mg Wirkstoff der Formel I und/oder dessen physiologisch verträgliche Salze.

- Die Verbindungen der Formel I aktivieren die lösliche Guanylatcyclase, vornehmlich
- 20 durch Bindung in der Häm-Bindungstasche des Enzyms. Aufgrund dieser Eigenschaft können sie außer als Arzneimittelwirkstoffe in der Humanmedizin und Veterinärmedizin auch als wissenschaftliches Tool oder als Hilfsmittel für biochemische Untersuchungen eingesetzt werden, bei denen eine derartige Beeinflussung der Guanylatcyclase beabsichtigt ist, sowie für diagnostische Zwecke,
- 25 zum Beispiel in der in vitro-Diagnostik von Zellproben oder Gewebeproben. Ferner können die Verbindungen der Formel I und ihre Salze, wie bereits oben angesprochen, als Zwischenprodukte zur Herstellung weiterer Arzneimittelwirkstoffe dienen.
- 30 Neben bereits bekannten Verbindungen umfaßt die Formel I mit der obigen allgemeinen Definition der Reste auch Verbindungen, die noch nicht beschrieben

sind. Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind auch die noch nicht bekannten Verbindungen der Formel I als solche. Die vorliegende Erfindung betrifft somit auch Verbindungen der Formel II,



in der

A¹ für einen Rest aus der Reihe Phenyl, Naphthyl und Heteroaryl steht, die alle durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Reste R¹ substituiert sein können;

10

der Ring A², der die Kohlenstoffatome umfaßt, die die Gruppen CO-NH- und NH-SO₂R² tragen, für einen Benzolring, einen Naphthalinring, einen gesättigten oder teilweise ungesättigten 3-gliedrigen bis 7-gliedrigen Carbocyclus, einen gesättigten, teilweise ungesättigten oder aromatischen monocyclischen 5-gliedrigen bis 7-gliedrigen Heterocyclus, der ein oder mehrere Ring-Heteroatome aus der Reihe N, O und S enthält, oder einen gesättigten, teilweise ungesättigten oder aromatischen bicyclischen 8-gliedrigen bis 10-gliedrigen Heterocyclus, der ein oder mehrere Ring-Heteroatome aus der Reihe N, O und S enthält, steht;

15

R¹ für Halogen, Aryl, CF₃, NO₂, OH, -O-(C₁-C₇)-Alkyl, -O-(C₂-C₄)-Alkyl-O-(C₁-C₇)-Alkyl, -O-Aryl, (C₁-C₂)-Alkylendioxy, NR⁵R⁶, CN, CO-NR⁵R⁶, COOH, CO-O-(C₁-C₅)-Alkyl, Heterocyclyl, CHO, CO-(C₁-C₁₀)-Alkyl, CO-Aryl und (C₁-C₁₀)-Alkyl, das durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Reste R⁴ substituiert sein kann,

20

steht;

25

R^2 für Aryl, Heterocyclyl oder NR^5R^6 steht;

R^3 für einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe
 5 Halogen, CF_3 , OH, $-O-(C_1-C_{10})$ -Alkyl, $-O-(C_1-C_7)$ -Alkyl- R^7 , $-O$ -Aryl, SH, $-S-(C_1-C_{10})$ -
 Alkyl, $-S-(C_1-C_7)$ -Alkyl- R^7 , $-S$ -Aryl, (C_1-C_3) -Alkylendioxy, CN, NO_2 , NR^8R^9 , $CO-NR^5R^6$,
 $COOH$, $CO-O-(C_1-C_5)$ -Alkyl, Heterocyclyl, $S(O)_n-(C_1-C_7)$ -Alkyl, $S(O)_n$ -Aryl,
 $S(O)_n-NR^5R^6$ und (C_1-C_7) -Alkyl, das durch einen oder mehrere gleiche oder
 verschiedene Reste R^4 substituiert sein kann, steht;

10

R^4 für Fluor, OH, $-O-(C_1-C_{10})$ -Alkyl, $-O-(C_1-C_7)$ -Alkyl- R^7 , $-O$ -Aryl, SH, $-S-(C_1-C_{10})$ -
 Alkyl, $-S-(C_1-C_7)$ -Alkyl- R^7 , $-S$ -Aryl, $-P(O)(O-(C_1-C_5)-Alkyl)_2$, $-P(O)(OH)_2$, CN, NR^8R^9 ,
 $CO-NH_2$, $CO-NH-(C_1-C_3)$ -Alkyl, $CO-N((C_1-C_3)-Alkyl)_2$, $COOH$, $CO-O-(C_1-C_5)$ -Alkyl,
 Heterocyclyl oder Oxo steht;

15

R^5 für Wasserstoff, (C_1-C_{10}) -Alkyl, das durch einen oder mehrere gleiche oder
 verschiedene Substituenten R^4 und/oder durch Aryl substituiert sein kann, Aryl,
 Heterocyclyl, $CO-(C_1-C_{10})$ -Alkyl, CO -Aryl, CO -Heterocyclyl, $SO_2-(C_1-C_{10})$ -Alkyl,
 SO_2 -Aryl oder SO_2 -Heterocyclyl steht;

20

R^6 unabhängig von R^5 eine der für R^5 angegebenen Bedeutungen hat, oder R^5 und
 R^6 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-gliedrigen
 bis 8-gliedrigen gesättigten oder teilweise ungesättigten Ring bilden, der zusätzlich
 zu dem die Gruppen R^5 und R^6 tragenden Stickstoffatom noch ein oder mehrere

25

weitere Ring-Heteroatome aus der Reihe N, O und S enthalten kann und der durch
 einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe Fluor,
 (C_1-C_5) -Alkyl, (C_1-C_3) -Hydroxyalkyl, $-(C_1-C_3)$ -Alkyl- $O-(C_1-C_4)$ -Alkyl, Aryl, CF_3 , OH,
 $-O-(C_1-C_7)$ -Alkyl, $-O$ -Aryl, $-O-(C_2-C_4)$ -Alkyl- $O-(C_1-C_7)$ -Alkyl, (C_2-C_3) -Alkylendioxy,
 NR^8R^9 , CN, $CO-NH_2$, $CO-NH-(C_1-C_3)$ -Alkyl, $CO-N((C_1-C_3)-Alkyl)_2$, $COOH$, $CO-O-(C_1-$
 30 $C_5)$ -Alkyl, CHO , $CO-(C_1-C_5)$ -Alkyl, $S(O)_n-(C_1-C_4)$ -Alkyl, $S(O)_n-NH_2$, $S(O)_n-NH-(C_1-C_3)-$
 Alkyl, $S(O)_n-N((C_1-C_3)-Alkyl)_2$, Oxo, $-(CH_2)_m-NH_2$, $-(CH_2)_m-NH-(C_1-C_4)$ -Alkyl und

$-(CH_2)_m-N((C_1-C_4)-Alkyl)_2$ substituiert sein kann, wobei in dem Substituenten
 $-(CH_2)_m-N((C_1-C_4)-Alkyl)_2$ die beiden Alkylgruppen durch eine Einfachbindung
 verknüpft sein können und dann zusammen mit dem sie tragenden Stickstoffatom
 einen 5-gliedrigen bis 7-gliedrigen Ring bilden, der neben dem Stickstoffatom und
 5 den Kohlenstoffatomen zusätzlich auch noch ein Sauerstoffatom, ein Schwefelatom
 oder eine Gruppe NR^5 als Ringglied enthalten kann;

R^7 für OH , $-O-(C_1-C_7)-Alkyl$, NH_2 , $-NH-(C_1-C_4)-Alkyl$ oder $-N((C_1-C_4)-Alkyl)_2$ steht,
 wobei in dem Substituenten $N((C_1-C_4)-Alkyl)_2$ die beiden Alkylgruppen durch eine
 10 Einfachbindung verknüpft sein können und dann zusammen mit dem sie tragenden
 Stickstoffatom einen 5-gliedrigen bis 7-gliedrigen Ring bilden, der neben dem
 Stickstoffatom und den Kohlenstoffatomen zusätzlich auch noch ein Sauerstoffatom,
 ein Schwefelatom oder eine Gruppe NR^5 als Ringglied enthalten kann;

R^8 für Wasserstoff oder $(C_1-C_7)-Alkyl$, das durch einen oder mehrere gleiche oder
 verschiedene Substituenten aus der Reihe OH , $-O-(C_1-C_5)-Alkyl$, NH_2 , $-NH-(C_1-C_4)-$
 $Alkyl$ und $-N((C_1-C_4)-Alkyl)_2$ substituiert sein kann, steht, wobei in dem Substituenten
 $N((C_1-C_4)-Alkyl)_2$ die beiden Alkylgruppen durch eine Einfachbindung verknüpft sein
 können und dann zusammen mit dem sie tragenden Stickstoffatom einen 5-
 20 gliedrigen bis 7-gliedrigen Ring bilden, der neben dem Stickstoffatom und den
 Kohlenstoffatomen zusätzlich auch noch ein Sauerstoffatom, ein Schwefelatom oder
 eine Gruppe NR^5 als Ringglied enthalten kann;

R^9 unabhängig von R^8 eine der Bedeutungen von R^8 hat oder für $CO-(C_1-C_4)-Alkyl$
 25 steht;

$Aryl$ für Phenyl, Naphthyl oder Heteroaryl steht, die alle durch einen oder mehrere
 gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe Halogen, $(C_1-C_5)-Alkyl$,
 Phenyl, Toly, CF_3 , NO_2 , OH , $-O-(C_1-C_5)-Alkyl$, $-O-(C_2-C_4)-Alkyl-O-(C_1-C_3)-Alkyl$, $(C_1-$
 30 $C_2)-Alkylendioxy$, NH_2 , $-NH-(C_1-C_3)-Alkyl$, $-N((C_1-C_3)-Alkyl)_2$, $NH-CHO$, $-NH-CO-(C_1-$
 $C_5)-Alkyl$, CN , $CO-NH_2$, $CO-NH-(C_1-C_3)-Alkyl$, $CO-N((C_1-C_3)-Alkyl)_2$, $COOH$, $CO-O-$

(C₁-C₅)-Alkyl, Heterocyclyl, CHO, CO-(C₁-C₅)-Alkyl, S(O)_n-(C₁-C₄)-Alkyl, S(O)_n-Phenyl, S(O)_n-Tolyl, S(O)₂-NH₂, S(O)₂-NH-(C₁-C₃)-Alkyl und S(O)₂-N((C₁-C₃)-Alkyl)₂, substituiert sein können;

- 5 Heteroaryl für den Rest eines monocyclischen 5-gliedrigen oder 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus oder eines bicyclischen 8-gliedrigen bis 10-gliedrigen aromatischen Heterocyclus steht, die jeweils ein oder mehrere Ring-Heteroatome aus der Reihe N, O und S enthalten;
- 10 Heterocyclyl für den Rest eines monocyclischen oder polycyclischen, 5-gliedrigen bis 11-gliedrigen gesättigten oder teilweise ungesättigten Heterocyclus steht, der ein oder mehrere Ring-Heteroatome aus der Reihe N, O und S enthält und der durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe Fluor, (C₁-C₅)-Alkyl, OH, -O-(C₁-C₅)-Alkyl, -O-(C₂-C₄)-Alkyl-O-(C₁-C₃)-Alkyl, NH₂, -NH-(C₁-C₃)-Alkyl, -N((C₁-C₃)-Alkyl)₂, CN, CO-NH₂, CO-NH-(C₁-C₃)-Alkyl, CO-N((C₁-C₃)-Alkyl)₂, COOH und CO-O-(C₁-C₅)-Alkyl substituiert sein kann;
- 15

n für 0, 1 oder 2 steht;

- 20 m für 2, 3 oder 4 steht;

in allen ihren stereoisomeren Formen und Mischungen davon in allen Verhältnissen, und ihre physiologisch verträglichen Salze,

- 25 wobei Verbindungen der Formel Ii ausgeschlossen sind,

- a) in der gleichzeitig A¹ für Phenyl steht, A² zusammen mit den die Gruppen CO-NH und R²SO₂-NH tragenden Kohlenstoffatomen einen Benzolring bildet und R¹ für Reste aus der Reihe Halogen, Phenyloxy, Naphthyloxy, 1,3-Benzthiazol-2-yloxy, Pyrimidin-4-yloxy und Pyrimidin-6-yloxy, die alle unsubstituiert oder substituiert sein können, steht;
- 30

- b) oder in der A^1 oder R^2 für 2,1,3-Benzothiadiazol-4-yl steht;
- c) oder in der A^1 für 2-Hydroxy-phenyl, 2-Ethoxycarbonylmethoxy-phenyl, 2-Carboxy-
5 phenyl, 2-Carboxyalkyl-phenyl oder 2-Carbamoyl-phenyl steht;
- d) oder in der gleichzeitig der Ring R^3-A^2 zusammen mit den die Gruppen CO-NH und R^2SO_2-NH tragenden Kohlenstoffatomen einen Benzolring bildet, der in der 5-Position durch Nitro oder Brom oder Chlor substituiert ist oder in den Positionen 5
10 und 6 durch zwei Chloratome substituiert ist, R^2 für 4-Chlorphenyl steht und A^1 für 3-Trifluormethyl-phenyl steht;
- e) oder in der der Ring R^3-A^2 zusammen mit den die Gruppen CO-NH und R^2SO_2-NH tragenden Kohlenstoffatomen einen Indolring, an dem die Sulfonylaminogruppe in
15 der 2-Position steht, einen 5-Aminopyrazolring, an dem die Sulfonylaminogruppe in 3-Position steht, einen 4-Hydroxychinolinring, an dem die Sulfonylaminogruppe in 2-Position steht, einen Pyrazolo[1,5-a]pyrimidinring, an dem die Sulfonylaminogruppe in 2-Position steht, oder einen Cyclohexanring bildet;
- f) oder in der gleichzeitig der Ring R^3-A^2 zusammen mit den die Gruppen CO-NH und R^2SO_2-NH tragenden Kohlenstoffatomen einen Benzolring bildet, R^2 für 4-Tolyl steht und A^1 für 4-Pyridyl steht.

- Alle Erläuterungen, die zu den Verbindungen der Formel I mit der zugehörigen,
25 eingangs gegebenen Definition der Substituenten gemacht wurden, gelten entsprechend für die Verbindungen der Formel II mit der vorstehenden Definition der Substituenten. Dies trifft beispielsweise zu für die Tatsache, daß Gruppen und Substituenten, die mehrfach vorkommen, alle unabhängig voneinander sind, oder für
30 alle Erläuterungen zu Alkylgruppen, Arylgruppen, heterocyclischen Resten, möglichen Substituenten, Salzen, Isomeren, Tautomeren, etc. Die vorliegende Erfindung umfaßt auch alle Salze der Verbindungen der Formel II, die sich wegen

geringer physiologischer Verträglichkeit nicht direkt für eine Verwendung in Arzneimitteln eignen, aber zum Beispiel als Zwischenprodukte für chemische Synthesen oder für die Herstellung physiologisch verträglicher Salze in Betracht kommen. Wie in den Verbindungen der Formel I kann auch in den Verbindungen der Formel II der Ring A² beispielsweise die in den Formeln Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig und Ih dargestellten Bedeutungen haben, soweit diese in der Definition der Substituenten in der Formel II nicht ausgeschlossen sind.

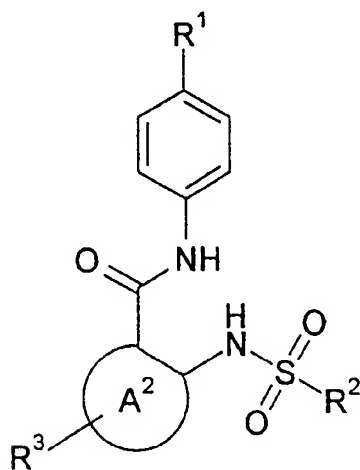
Auch alle bevorzugten Bedeutungen für die Reste in der Formel I gelten entsprechend für die Reste in der Formel II. Ebenso sind bevorzugte Verbindungen der Formel II solche Verbindungen, in denen einer oder mehrere der Reste bevorzugte Bedeutungen haben, wobei alle Kombinationen von bevorzugten Substituentendefinitionen Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind. Eine Gruppe von bevorzugten Verbindungen der Formel II bilden zum Beispiel solche Verbindungen, in denen A¹ für Phenyl steht, das in der 4-Position einen Rest R¹ trägt; der Ring A², der die Kohlenstoffatome umfaßt, die die Gruppen CO-NH- und NH-SO₂R² tragen, für einen Benzolring oder einen Thiophenring steht; und R¹ für einen Substituenten aus der Reihe CO-(C₁-C₁₀)-Alkyl, CO-Aryl, CO-NR⁵R⁶, -NH-CO-(C₁-C₁₀)-Alkyl, -NH-CO-Aryl, -N(CO-(C₁-C₁₀)-Alkyl)₂, -N(CO-Aryl)₂, -NH-SO₂-(C₁-C₁₀)-Alkyl, -NH-SO₂-Aryl, -N(SO₂-(C₁-C₁₀)-Alkyl)₂, und -N(SO₂-Aryl)₂, worin alle Alkylreste durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Reste R⁴ substituiert sein können, steht; in allen ihren stereoisomeren Formen und Mischungen davon in allen Verhältnissen, und ihre physiologisch verträglichen Salze.

25

Weiterhin betrifft die vorliegende Erfindung auch bestimmte Verbindungen der Formel I als solche, in der der Ring A², der die Kohlenstoffatome umfaßt, die die Gruppen CO-NH- und NH-SO₂R tragen, keine weiteren Substituenten trägt, das heißt Verbindungen der Formel I, in der R³ für Wasserstoff steht. In diesen Verbindungen haben A¹, A² und R¹ bevorzugt die Bedeutungen, die vorstehend für

30

die bevorzugten Verbindungen der Formel Ii angegeben sind. Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind somit auch die Verbindungen der Formel Ik,



Ik

5

in der

der Ring A², der die Kohlenstoffatome umfaßt, die die Gruppen CO-NH- und NH-SO₂R² tragen, für einen Benzolring oder einen Thiophenring steht;

- 10 R¹ für einen Substituenten aus der Reihe CO-(C₁-C₁₀)-Alkyl, CO-Aryl, CO-NR⁵R⁶, -NH-CO-(C₁-C₁₀)-Alkyl, -NH-CO-Aryl, -N(CO-(C₁-C₁₀)-Alkyl)₂, -N(CO-Aryl)₂, -NH-SO₂-(C₁-C₁₀)-Alkyl, -NH-SO₂-Aryl, -N(SO₂-(C₁-C₁₀)-Alkyl)₂, und -N(SO₂-Aryl)₂, worin alle Alkylreste durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Reste R⁴ substituiert sein können, steht;

15

R² für Aryl, Heterocyclyl oder NR⁵R⁶ steht;

R³ für einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe Wasserstoff, Halogen, CF₃, OH, -O-(C₁-C₁₀)-Alkyl, -O-(C₁-C₇)-Alkyl-R⁷, -O-Aryl, SH, -S-(C₁-C₁₀)-Alkyl, -S-(C₁-C₇)-Alkyl-R⁷, -S-Aryl, (C₁-C₂)-Alkylendioxy, CN, NO₂, NR⁸R⁹, CO-NR⁵R⁶, COOH, CO-O-(C₁-C₅)-Alkyl, Heterocyclyl, S(O)_n-(C₁-C₇)-Alkyl, S(O)_n-Aryl,

20

$S(O)_n-NR^5R^6$ und (C_1-C_7) -Alkyl, das durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Reste R^4 substituiert sein kann, steht;

R^4 für Fluor, OH, $-O-(C_1-C_{10})$ -Alkyl, $-O-(C_1-C_7)$ -Alkyl- R^7 , $-O$ -Aryl, SH, $-S-(C_1-C_{10})$ -Alkyl, $-S-(C_1-C_7)$ -Alkyl- R^7 , $-S$ -Aryl, $-P(O)(O-(C_1-C_5)-Alkyl)_2$, $-P(O)(OH)_2$, CN, NR^8R^9 , CO-NH₂, CO-NH- (C_1-C_3) -Alkyl, CO-N $((C_1-C_3)-Alkyl)_2$, COOH, CO-O- (C_1-C_5) -Alkyl, Heterocyclyl oder Oxo steht;

R^5 für Wasserstoff, (C_1-C_{10}) -Alkyl, das durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten R^4 und/oder durch Aryl substituiert sein kann, Aryl, Heterocyclyl, CO- (C_1-C_{10}) -Alkyl, CO-Aryl, CO-Heterocyclyl, SO₂- (C_1-C_{10}) -Alkyl, SO₂-Aryl oder SO₂-Heterocyclyl steht;

R^6 unabhängig von R^5 eine der für R^5 angegebenen Bedeutungen hat, oder R^5 und R^6 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-gliedrigen bis 8-gliedrigen gesättigten oder teilweise ungesättigten Ring bilden, der zusätzlich zu dem die Gruppen R^5 und R^6 tragenden Stickstoffatom noch ein oder mehrere weitere Ring-Heteroatome aus der Reihe N, O und S enthalten kann und der durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe Fluor, (C_1-C_5) -Alkyl, (C_1-C_3) -Hydroxyalkyl, $-(C_1-C_3)$ -Alkyl-O- (C_1-C_4) -Alkyl, Aryl, CF₃, OH, $-O-(C_1-C_7)$ -Alkyl, $-O$ -Aryl, $-O-(C_2-C_4)$ -Alkyl-O- (C_1-C_7) -Alkyl, (C_2-C_3) -Alkylendioxy, NR^8R^9 , CN, CO-NH₂, CO-NH- (C_1-C_3) -Alkyl, CO-N $((C_1-C_3)-Alkyl)_2$, COOH, CO-O- (C_1-C_5) -Alkyl, CHO, CO- (C_1-C_5) -Alkyl, $S(O)_n-(C_1-C_4)$ -Alkyl, $S(O)_n-NH_2$, $S(O)_n-NH-(C_1-C_3)$ -Alkyl, $S(O)_n-N((C_1-C_3)-Alkyl)_2$, Oxo, $-(CH_2)_m-NH_2$, $-(CH_2)_m-NH-(C_1-C_4)$ -Alkyl und $-(CH_2)_m-N((C_1-C_4)-Alkyl)_2$ substituiert sein kann, wobei in dem Substituenten $-(CH_2)_m-N((C_1-C_4)-Alkyl)_2$ die beiden Alkylgruppen durch eine Einfachbindung verknüpft sein können und dann zusammen mit dem sie tragenden Stickstoffatom einen 5-gliedrigen bis 7-gliedrigen Ring bilden, der neben dem Stickstoffatom und den Kohlenstoffatomen zusätzlich auch noch ein Sauerstoffatom, ein Schwefelatom oder eine Gruppe NR^5 als Ringglied enthalten kann;

R^7 für OH, -O-(C₁-C₇)-Alkyl, NH₂, -NH-(C₁-C₄)-Alkyl oder -N((C₁-C₄)-Alkyl)₂ steht, wobei in dem Substituenten N((C₁-C₄)-Alkyl)₂ die beiden Alkylgruppen durch eine Einfachbindung verknüpft sein können und dann zusammen mit dem sie tragenden Stickstoffatom einen 5-gliedrigen bis 7-gliedrigen Ring bilden, der neben dem

5 Stickstoffatom und den Kohlenstoffatomen zusätzlich auch noch ein Sauerstoffatom, ein Schwefelatom oder eine Gruppe NR⁵ als Ringglied enthalten kann;

R^8 für Wasserstoff oder (C₁-C₇)-Alkyl, das durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe OH, -O-(C₁-C₅)-Alkyl, NH₂, -NH-(C₁-C₄)-

10 Alkyl und -N((C₁-C₄)-Alkyl)₂ substituiert sein kann, steht, wobei in dem Substituenten N((C₁-C₄)-Alkyl)₂ die beiden Alkylgruppen durch eine Einfachbindung verknüpft sein können und dann zusammen mit dem sie tragenden Stickstoffatom einen 5-gliedrigen bis 7-gliedrigen Ring bilden, der neben dem Stickstoffatom und den Kohlenstoffatomen zusätzlich auch noch ein Sauerstoffatom, ein Schwefelatom oder

15 eine Gruppe NR⁵ als Ringglied enthalten kann;

R^9 unabhängig von R^8 eine der Bedeutungen von R^8 hat oder für CO-(C₁-C₄)-Alkyl steht;

20 Aryl für Phenyl, Naphthyl oder Heteroaryl steht, die alle durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe Halogen, (C₁-C₅)-Alkyl, Phenyl, Toly, CF₃, NO₂, OH, -O-(C₁-C₅)-Alkyl, -O-(C₂-C₄)-Alkyl-O-(C₁-C₃)-Alkyl, (C₁-C₂)-Alkylendioxy, NH₂, -NH-(C₁-C₃)-Alkyl, -N((C₁-C₃)-Alkyl)₂, NH-CHO, -NH-CO-(C₁-C₅)-Alkyl, CN, CO-NH₂, CO-NH-(C₁-C₃)-Alkyl, CO-N((C₁-C₃)-Alkyl)₂, COOH, CO-O-

25 (C₁-C₅)-Alkyl, Heterocyclyl, CHO, CO-(C₁-C₅)-Alkyl, S(O)_n-(C₁-C₄)-Alkyl, S(O)_n-Phenyl, S(O)_n-Toly, S(O)₂-NH₂, S(O)₂-NH-(C₁-C₃)-Alkyl und S(O)₂-N((C₁-C₃)-Alkyl)₂, substituiert sein können;

Heteroaryl für den Rest eines monocyclischen 5-gliedrigen oder 6-gliedrigen

30 aromatischen Heterocyclus oder eines bicyclischen 8-gliedrigen bis 10-gliedrigen

aromatischen Heterocyclus steht, die jeweils ein oder mehrere Ring-Heteroatome aus der Reihe N, O und S enthalten;

Heterocyclyl für den Rest eines monocyclischen oder polycyclischen, 5-gliedrigen
5 bis 11-gliedrigen gesättigten oder teilweise ungesättigten Heterocyclus steht, der ein
oder mehrere Ring-Heteroatome aus der Reihe N, O und S enthält und der durch
einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe Fluor,
(C₁-C₅)-Alkyl, OH, -O-(C₁-C₅)-Alkyl, -O-(C₂-C₄)-Alkyl-O-(C₁-C₃)-Alkyl, NH₂, -NH-(C₁-
C₃)-Alkyl, -N((C₁-C₃)-Alkyl)₂, CN, CO-NH₂, CO-NH-(C₁-C₃)-Alkyl, CO-N((C₁-C₃)-
10 Alkyl)₂, COOH und CO-O-(C₁-C₅)-Alkyl substituiert sein kann;

n für 0, 1 oder 2 steht;

m für 2, 3 oder 4 steht;

15

in allen ihren stereoisomeren Formen und Mischungen davon in allen Verhältnissen,
und ihre physiologisch verträglichen Salze.

Alle Erläuterungen, die zu den Verbindungen der Formel I mit der zugehörigen,
20 eingangs gegebenen Definition der Substituenten gemacht wurden, gelten, soweit
anwendbar, entsprechend auch für die Verbindungen der Formel Ik mit der
vorstehenden Definition der Substituenten. Dies trifft beispielsweise zu für die
Tatsache, daß Gruppen und Substituenten, die mehrfach vorkommen, alle
unabhängig voneinander sind, oder für alle Erläuterungen zu Alkylgruppen,
25 Arylgruppen, heterocyclischen Resten, möglichen Substituenten, Salzen, Isomeren,
Tautomeren, etc. Die vorliegende Erfindung umfaßt auch alle Salze der
Verbindungen der Formel Ik, die sich wegen geringer physiologischer Verträglichkeit
nicht direkt für eine Verwendung in Arzneimitteln eignen, aber zum Beispiel als
Zwischenprodukte für chemische Synthesen oder für die Herstellung physiologisch
30 verträglicher Salze in Betracht kommen. Wie in den Verbindungen der Formel I kann
auch in den Verbindungen der Formel Ik der Ring A² beispielsweise die in den

Formeln Ia, If, Ig und Ih dargestellten Bedeutungen haben. Auch alle bevorzugten Bedeutungen für die Reste in der Formel I gelten entsprechend für die Reste in der Formel Ik. Ebenso sind bevorzugte Verbindungen der Formel Ik solche Verbindungen, in denen einer oder mehrere der Reste bevorzugte Bedeutungen

5 haben, wobei alle Kombinationen von bevorzugten Substituentendefinitionen Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind.

Weiterhin gelten die obigen Angaben zur Herstellung der Verbindungen der Formel I und zu ihren biologischen Eigenschaften und zu ihrer Verwendung sowie zu sie

10 enthaltenden pharmazeutischen Präparaten naturgemäß auch für die Verbindungen der Formeln Ii und Ik. Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind auch Verfahren zur Herstellung der vorstehend definierten Verbindungen der Formeln Ii und Ik nach den oben beschriebenen Syntheseverfahren, die Verbindungen der Formeln Ii und Ik und ihre physiologisch verträglichen Salze zur Anwendung als Arzneimittel und

15 pharmazeutische Präparate, die eine wirksame Dosis mindestens einer Verbindung der Formeln Ii oder Ik oder eines physiologisch verträglichen Salzes davon als aktiven Bestandteil neben üblichen pharmazeutisch einwandfreien Trägerstoffen und/oder Zusatzstoffen enthalten.

20 Die nachfolgenden Beispielverbindungen, die nach oder analog zu in der Literatur beschriebenen Verfahren hergestellt wurden, erläutern die Erfindung, ohne sie einzuschränken.

25 Beispiele

- 1) 2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)-N-(3-trifluormethyl-phenyl)-benzamid
Schmp.: 169 °C
- 2) 5-Brom-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-N-(3-trifluormethyl-phenyl)-benzamid

Schmp.: 220 °C

- 3) 2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)-N-(2-naphthyl)-benzamid
Schmp.: 189 °C
- 4) 5-Chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-N-(3-trifluormethyl-phenyl)-benzamid
Schmp.: 216 °C
- 5) 5-Chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-N-(4-phenoxy-phenyl)-benzamid
Schmp.: 205 °C
- 6) 5-Chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-N-(4-(4-chlor-phenoxy)-phenyl)-benzamid
Schmp.: 207 °C
- 7) 2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)-N-(4-phenoxy-phenyl)-benzamid
Schmp.: 143 °C
- 8) 5-Chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-N-(3,4-dichlor-phenyl)-benzamid
Schmp.: 244 °C
- 9) 5-Chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-N-(4-brom-phenyl)-benzamid
Schmp.: 210 °C
- 10) 5-Chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-N-(3-chlor-phenyl)-benzamid
Schmp.: 228 °C
- 11) 5-Chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-N-(4-methoxy-phenyl)-benzamid
Schmp.: 190 °C
- 12) 5-Chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-N-(2-naphthyl)-benzamid
Schmp.: 211 °C
- 13) 5-Chlor-2-(4-fluor-phenylsulfonylamino)-N-(3,5-dichlor-phenyl)-benzamid
Schmp.: 250 °C
- 14) 4-(5-Chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-benzoylamino)-benzoesäureethylester

Schmp.: 185 °C

- 15) 5-Chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-N-(4-(bis-methylsulfonyl-amino)-phenyl)-benzamid

Schmp.: 235 °C

- 16) 5-Chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-N-(4-isopropyl-phenyl)-benzamid

Schmp.: 188 °C

- 17) 5-Chlor-2-(3-chlor-4-methoxy-phenylsulfonylamino)-N-(4-fluor-phenyl)-benzamid

Schmp.: 188 °C

- 18) 2-Chlor-5-(5-chlor-2-(3,4-dichlor-phenylsulfonylamino)-benzoylamino)-benzoesäureethylester

Schmp.: 202 °C

- 19) 5-Chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-N-(3-chlor-4-(4-chlor-naphthalin-1-yloxy)-phenyl)-benzamid

- 20) 2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)-5-chlor-N-(4-tert-butyl-phenyl)-benzamid

Schmp.: 91 °C

- 21) 5-Chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-N-(4-(morpholin-4-yl)-phenyl)-benzamid

Schmp.: 228.5 °C

- 22) 5-Chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-N-(4-(phenylamino)-phenyl)-benzamid

Schmp.: 192.5 C

- 23) 5-Chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-N-(4-(benzyl-oxy)-phenyl)-benzamid

Schmp.: 191 °C

- 24) 5-Chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-N-(4-acetyl-phenyl)-benzamid

Schmp.: 226 °C

- 25) 2-Phenylsulfonylamino-5-chlor-N-(4-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-phenyl)-benzamid

Schmp.: 218 °C

- 26) 5-Chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-N-(5-methyl-pyrazin-3-yl)-benzamid
Schmp.: 248 °C
- 27) 5-Chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-N-(3-(2-thienyl)-pyrazol-5-yl)-benzamid
Schmp.: 117 °C
- 28) 5-Chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-N-(3,5-bis-trifluormethyl-phenyl)-benzamid
Schmp.: 182.5 °C
- 29) 5-Chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-N-(2-methoxy-5-trifluormethyl-phenyl)-benzamid
Schmp.: 164.5 °C
- 30) 5-Chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-N-(2-trifluormethyl-phenyl)-benzamid
Schmp.: 182 °C
- 31) 5-Chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-N-(3-methoxy-phenyl)-benzamid
Schmp.: 163.5 °C
- 32) 5-Chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-N-(3,5-dimethoxy-phenyl)-benzamid
Schmp.: 74.5 °C
- 33) 5-Chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-N-(4-(morpholin-4-carbonyl)-phenyl)-benzamid
- 34) 5-Chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-N-(4-(2,5-dioxo-pyrrolidin-1-yl)-phenyl)-benzamid
- 35) 5-Chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-N-(1H-indol-5-yl)-benzamid
- 36) 5-Chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-N-(chinolin-8-yl)-benzamid
- 37) 5-Chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-N-(4-methyl-2-oxo-2H-chromen-7-yl)-benzamid

- 38) 5-Chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-N-(isochinolin-5-yl)-benzamid
- 39) 5-Chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-N-(4-ethoxy-2-nitro-phenyl)-benzamid
- 40) 5-Chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-N-(2-methoxy-5-nitro-phenyl)-benzamid
- 41) 5-Chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-N-(2,5-dimethoxy-4-nitro-phenyl)-benzamid
- 42) 5-Chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-N-(2-methoxy-4-nitro-phenyl)-benzamid
- 43) 5-Chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-N-(2-cyan-phenyl)-benzamid
- 44) 5-Chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-N-(4-cyan-2,3,5,6-tetrafluor-phenyl)-benzamid
- 45) 5-Chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-N-(2-(2-hydroxy-ethyl)-phenyl)-benzamid
- 46) 5-Chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-N-(3-cyan-phenyl)-benzamid
- 47) 5-Chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-N-(4-benzoylamino-5-chlor-2-methyl-phenyl)-benzamid
- 48) 5-Chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-N-(3-(1-hydroxy-ethyl)-phenyl)-benzamid
- 49) 5-Chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-N-(4-cyan-phenyl)-benzamid
- 50) N-(2-Benzoyl-4-chlor-phenyl)-5-chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-benzamid
- 51) 5-Chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-N-(4-diethylamino-phenyl)-benzamid
- 52) N-(4-Butoxy-phenyl)-5-chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-benzamid
- 53) 5-Chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-N-(4-hexyloxy-phenyl)-benzamid

- 54) 4-(5-Chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-benzoylamino)-benzyl)-phosphonsäurediethylester
- 55) 5-Chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-N-(4-pentyl-phenyl)-benzamid
- 56) 5-Chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-N-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-benzamid
- 57) 2-(4-(5-Chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-benzoylamino)-benzoylamino)-pentandisäurediethylester
- 58) 5-Chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-N-(2-methoxy-dibenzofuran-3-yl)-benzamid
- 59) 4-(5-Chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-benzoylamino)-benzoesäurebutylester
- 60) 5-Chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-N-(2-phenoxy-phenyl)-benzamid
- 61) 5-Chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-N-(3-phenoxy-phenyl)-benzamid
- 62) 5-Chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-N-(4-hydroxy-biphenyl-3-yl)-benzamid
- 63) 5-Chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-N-(4-hydroxy-2-nitro-phenyl)-benzamid
- 64) 5-Chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-N-(3-hydroxymethyl-2-methyl-phenyl)-benzamid
- 65) 5-Chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-N-(5-hydroxymethyl-2-methyl-phenyl)-benzamid
- 66) 5-Chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-N-(4-(4-methyl-phenyl-sulfonylamino)-phenyl)-benzamid
- 67) 2-(5-Chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-benzoylamino)-benzoesäure
- 68) 4-(5-Chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-benzoylamino)-phenyl)-

carbaminsäure-tert-butylester

- 69) 5-Chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-N-(3,4,5-trifluor-phenyl)-benzamid
- 70) 5-Chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-N-(4-methyl-2-oxo-1,2-dihydro-chinolin-7-yl)-benzamid
- 71) 3-(5-Chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-benzoylamino)-benzoesäure
- 72) 4-(5-Chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-benzoylamino)-benzoesäure-(2-diethylaminoethyl)-ester
- 73) 5-Chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-N-(2-oxo-4-trifluormethyl-2H-chromen-7-yl)-benzamid
- 74) 5-Chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-N-(2-hydroxymethyl-4-methyl-phenyl)-benzamid
- 75) 5-Chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-N-(2-(pyrrol-1-yl)-phenyl)-benzamid
- 76) 5-Chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-N-(2-methyl-1,3-dioxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl)-benzamid
- 77) 3-(5-Chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-benzoylamino)-benzoesäureethylester
- 78) N-(Benzo[1,3]dioxol-5-yl)-5-chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-benzamid
- 79) 5-Chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-N-(3-chlor-4-cyan-phenyl)-benzamid
- 80) 2-(5-Chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-benzoylamino)-4,5-dimethoxy-benzoesäuremethylester
- 81) 5-Chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-N-(3-nitro-phenyl)-benzamid
- 82) 3-(5-Chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-benzoylamino)-benzoesäuremethylester
- 83) 5-Chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-N-(2-(morpholin-4-yl)-5-trifluormethyl-phenyl)-benzamid

- 84) N-(1H-Benzotriazol-5-yl)-5-chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-benzamid
- 85) 5-Chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-N-(4-methoxymethyl-2-oxo-2H-chromen-7-yl)-benzamid
- 86) N-(2-(1H-Benzimidazol-2-yl)-phenyl)-5-chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-benzamid
- 87) 5-Chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-N-(2-(N-phenylcarbamoyl)-phenyl)-benzamid
- 88) N-(3-Benzoyl-phenyl)-5-chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-benzamid
- 89) 4-(5-Chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-benzoylamino)-2-methoxy-benzoesäuremethylester
- 90) 5-Chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-N-(2-carbamoyl-phenyl)-benzamid
- 91) 5-Chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-N-(4-carbamoyl-phenyl)-benzamid
- 92) 5-Chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-N-(3-carbamoyl-2-methoxy-phenyl)-benzamid
- 93) 5-Chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-N-(3-diethylaminomethyl-4-hydroxy-phenyl)-benzamid
- 94) 5-Chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-N-(2,5-diethoxy-4-(morpholin-4-yl)-phenyl)-benzamid
- 95) N-(3-Acetylamino-phenyl)-5-chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-benzamid
- 96) 3-(4-(5-Chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-benzoylamino)-phenyl)-acrylsäure
- 97) 5-Chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-N-(4-(cyan-phenyl-methyl)-phenyl)-benzamid
- 98) 5-Chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-N-(4-(ethyl-(2-hydroxy-ethyl)-amino)-phenyl)-benzamid

- 99) 5-Chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-N-(2-(2,4-dichlor-phenoxy)-phenyl)-benzamid
- 100) 5-Chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-N-(2-oxo-2H-chromen-6-yl)-benzamid
- 101) N-(4-(5-Chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-benzoylamino)-phenyl)-oxalsäureamid
- 102) (4-(5-Chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-benzoylamino)-benzoylamino)-essigsäure
- 103) (4-(5-Chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-benzoylamino)-phenyl)-essigsäure
- 104) 3-(4-(5-Chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-benzoylamino)-benzoylamino)-propionsäure
- 105) (4-(5-Chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-benzoylamino)-benzyl)-phosphonsäure
- 106) 4-(4-(5-Chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-benzoylamino)-phenyl)-buttersäure
- 107) 2-(4-(5-Chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-benzoylamino)-benzoylamino)-pentandisäure
- 108) (3-(5-Chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-benzoylamino)-phenyl)-essigsäure
- 109) 5-Chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-N-(1H-indazol-6-yl)-benzamid
- 110) 5-Chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-N-(chinolin-5-yl)-benzamid
- 111) 5-Chlor-2-(4-chlor-phenylsulfonylamino)-N-(chinolin-6-yl)-benzamid

Pharmakologische Untersuchungen

1) Aktivierung der löslichen Guanylatcyclase

- 5 Die Aktivierung der löslichen Guanylatcyclase (sGC), die die Umwandlung von Guanosintriphosphat (GTP) in cyclisches Guanosinmonophosphat (cGMP) und Pyrophosphat katalysiert, durch die erfindungsgemäßen Verbindungen wurde mit Hilfe eines Enzym-Immuno-Assays (EIA) der Firma Amersham quantifiziert. Dazu wurden die Prüfsubstanzen zunächst mit sGC in Mikrotiterplatten inkubiert und dann
- 10 die Menge des entstandenen cGMP bestimmt.

- Die eingesetzte sGC war aus Rinderlunge isoliert worden (siehe Methods in Enzymology, Band 195, S. 377). Die Testlösungen (100 µl pro well) enthielten 50 mM Triethanolamin(TEA)-Puffer (pH 7.5), 3 mM MgCl₂, 3 mM reduziertes Glutathion
- 15 (GSH), 0.1 mM GTP, 1 mM 3-Isobutyl-1-methylxanthin (IBMX), geeignet verdünnte Enzymlösung sowie die Prüfsubstanz bzw. bei den Kontrollversuchen Lösungsmittel. Die Prüfsubstanzen wurden in Dimethylsulfoxid (DMSO) gelöst und die Lösung mit DMSO/Wasser verdünnt, so daß die Endkonzentration c an Prüfsubstanz im Testansatz den unten angegebenen Wert hatte. Die DMSO-Konzentration im
- 20 Testansatz betrug 5 % (v/v). Die Reaktion wurde durch Zugabe der sGC gestartet. Der Reaktionsmix wurde für 15 bis 20 Minuten bei 37 °C inkubiert und dann durch Eiskühlung und Zugabe des Stop-Reagenz (50 mM EDTA, pH 8.0) gestoppt. Ein Aliquot von 50 µl wurde entnommen und zur Bestimmung des cGMP-Gehaltes mit dem Acetylierungs-Protokoll des Amersham-cGMP-EIA-Kits eingesetzt. Die
- 25 Absorption der Proben wurde bei 450 nm (Referenz Wellenlänge 620 nm) in einem Mikrotiterplatten-Lesegerät gemessen. Die cGMP-Konzentration wurde über eine Eichkurve ermittelt, die unter denselben Versuchsbedingungen erhalten wurde. Die Aktivierung der sGC durch eine Prüfsubstanz wird angegeben als n-fache Stimulation der basalen Enzymaktivität, die bei den Kontrollversuchen (mit
- 30 Lösungsmittel statt Prüfsubstanz) gefunden wurde (berechnet nach der Formel $n\text{-fache Stimulierung} = [\text{cGMP}]_{\text{Prüfsubstanz}} / [\text{cGMP}]_{\text{Kontrolle}}$).

Es wurden folgende Ergebnisse erhalten:

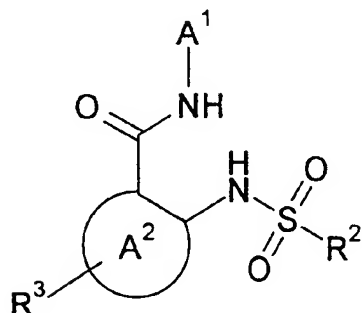
Verbindung des Beispiels Nr.	Konzentration c (μ M)	n-fache Stimulation
1	100	3.6
2	100	9.2
3	100	2
4	25	5.5
5	10	9.3
6	100	4.2
7	100	2.8
8	10	5.3
9	100	1.6
10	100	1.7
11	100	1.8
12	25	2.8
13	100	1.8
14	100	1.7
15	10	9.9
16	100	4.1
17	100	2
18	100	3.2

Verbindung des Beispiels Nr.	Konzentration c (μ M)	n-fache Stimulation
19	100	26.3
21	50	8
23	25	2.2
24	50	2.4
25	50	2.4
33	50	3.8
93	50	1.5
97	12.5	4.9
102	50	1.7
108	50	2.5
111	50	6.1

Patentansprüche

1. Verwendung von Verbindungen der Formel I,

5



in der

A¹ für einen Rest aus der Reihe Phenyl, Naphthyl und Heteroaryl steht, die alle
10 durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Reste R¹ substituiert sein
können;

der Ring A², der die Kohlenstoffatome umfaßt, die die Gruppen CO-NH- und
NH-SO₂R² tragen, für einen Benzolring, einen Naphthalinring, einen gesättigten oder
15 teilweise ungesättigten 3-gliedrigen bis 7-gliedrigen Carbocyclus, einen gesättigten,
teilweise ungesättigten oder aromatischen monocyclischen 5-gliedrigen bis 7-
gliedrigen Heterocyclus, der ein oder mehrere Ring-Heteroatome aus der Reihe N,
O und S enthält, oder einen gesättigten, teilweise ungesättigten oder aromatischen
bicyclischen 8-gliedrigen bis 10-gliedrigen Heterocyclus, der ein oder mehrere Ring-
20 Heteroatome aus der Reihe N, O und S enthält, steht;

R¹ für Halogen, Aryl, CF₃, NO₂, OH, -O-(C₁-C₇)-Alkyl, -O-(C₂-C₄)-Alkyl-O-(C₁-C₇)-
Alkyl, -O-Aryl, (C₁-C₂)-Alkylendioxy, NR⁵R⁶, CN, CO-NR⁵R⁶, COOH, CO-O-(C₁-C₅)-
Alkyl, Heterocyclyl, CHO, CO-(C₁-C₁₀)-Alkyl, CO-Aryl oder für (C₁-C₁₀)-Alkyl, das

durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Reste R^4 substituiert sein kann, steht;

R^2 für Aryl, Heterocyclyl, NR^5R^6 oder für (C_1-C_{10}) -Alkyl, das durch einen oder
5 mehrere gleiche oder verschiedene Reste R^4 substituiert sein kann, steht;

R^3 für einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe Wasserstoff, Halogen, CF_3 , OH, $-O-(C_1-C_{10})$ -Alkyl, $-O-(C_1-C_7)$ -Alkyl- R^7 , $-O$ -Aryl, SH, $-S-(C_1-C_{10})$ -Alkyl, $-S-(C_1-C_7)$ -Alkyl- R^7 , $-S$ -Aryl, (C_1-C_3) -Alkylendioxy, CN, NO_2 , NR^8R^9 ,
10 $CO-NR^5R^6$, $COOH$, $CO-O-(C_1-C_5)$ -Alkyl, Heterocyclyl, $S(O)_n-(C_1-C_7)$ -Alkyl, $S(O)_n$ -Aryl, $S(O)_n-NR^5R^6$ und (C_1-C_7) -Alkyl, das durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Reste R^4 substituiert sein kann, steht;

R^4 für Fluor, OH, $-O-(C_1-C_{10})$ -Alkyl, $-O-(C_1-C_7)$ -Alkyl- R^7 , $-O$ -Aryl, SH, $-S-(C_1-C_{10})$ -
15 Alkyl, $-S-(C_1-C_7)$ -Alkyl- R^7 , $-S$ -Aryl, $-P(O)(O-(C_1-C_5)-Alkyl)_2$, $-P(O)(OH)_2$, CN, NR^8R^9 , $CO-NH_2$, $CO-NH-(C_1-C_3)$ -Alkyl, $CO-N((C_1-C_3)-Alkyl)_2$, $COOH$, $CO-O-(C_1-C_5)$ -Alkyl, Heterocyclyl oder Oxo steht;

R^5 für Wasserstoff, (C_1-C_{10}) -Alkyl, das durch einen oder mehrere gleiche oder
20 verschiedene Substituenten R^4 und/oder durch Aryl substituiert sein kann, Aryl, Heterocyclyl, $CO-(C_1-C_{10})$ -Alkyl, CO -Aryl, CO -Heterocyclyl, $SO_2-(C_1-C_{10})$ -Alkyl, SO_2 -Aryl oder SO_2 -Heterocyclyl steht;

R^6 unabhängig von R^5 eine der für R^5 angegebenen Bedeutungen hat, oder R^5 und
25 R^6 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-gliedrigen bis 8-gliedrigen gesättigten oder teilweise ungesättigten Ring bilden, der zusätzlich zu dem die Gruppen R^5 und R^6 tragenden Stickstoffatom noch ein oder mehrere weitere Ring-Heteroatome aus der Reihe N, O und S enthalten kann und der durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe Fluor,
30 (C_1-C_5) -Alkyl, (C_1-C_3) -Hydroxyalkyl, $-(C_1-C_3)$ -Alkyl- $O-(C_1-C_4)$ -Alkyl, Aryl, CF_3 , OH, $-O-(C_1-C_7)$ -Alkyl, $-O$ -Aryl, $-O-(C_2-C_4)$ -Alkyl- $O-(C_1-C_7)$ -Alkyl, (C_2-C_3) -Alkylendioxy,

NR⁸R⁹, CN, CO-NH₂, CO-NH-(C₁-C₃)-Alkyl, CO-N((C₁-C₃)-Alkyl)₂, COOH, CO-O-(C₁-C₅)-Alkyl, CHO, CO-(C₁-C₅)-Alkyl, S(O)_n-(C₁-C₄)-Alkyl, S(O)_n-NH₂, S(O)_n-NH-(C₁-C₃)-Alkyl, S(O)_n-N((C₁-C₃)-Alkyl)₂, Oxo, -(CH₂)_m-NH₂, -(CH₂)_m-NH-(C₁-C₄)-Alkyl und -(CH₂)_m-N((C₁-C₄)-Alkyl)₂ substituiert sein kann, wobei in dem Substituenten

- 5 -(CH₂)_m-N((C₁-C₄)-Alkyl)₂ die beiden Alkylgruppen durch eine Einfachbindung verknüpft sein können und dann zusammen mit dem sie tragenden Stickstoffatom einen 5-gliedrigen bis 7-gliedrigen Ring bilden, der neben dem Stickstoffatom und den Kohlenstoffatomen zusätzlich auch noch ein Sauerstoffatom, ein Schwefelatom oder eine Gruppe NR⁵ als Ringglied enthalten kann;

10

R⁷ für OH, -O-(C₁-C₇)-Alkyl, NH₂, -NH-(C₁-C₄)-Alkyl oder -N((C₁-C₄)-Alkyl)₂ steht, wobei in dem Substituenten N((C₁-C₄)-Alkyl)₂ die beiden Alkylgruppen durch eine Einfachbindung verknüpft sein können und dann zusammen mit dem sie tragenden Stickstoffatom einen 5-gliedrigen bis 7-gliedrigen Ring bilden, der neben dem

- 15 Stickstoffatom und den Kohlenstoffatomen zusätzlich auch noch ein Sauerstoffatom, ein Schwefelatom oder eine Gruppe NR⁵ als Ringglied enthalten kann;

R⁸ für Wasserstoff oder (C₁-C₇)-Alkyl, das durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe OH, -O-(C₁-C₅)-Alkyl, NH₂, -NH-(C₁-C₄)-

- 20 Alkyl und -N((C₁-C₄)-Alkyl)₂ substituiert sein kann, steht;

R⁹ unabhängig von R⁸ eine der Bedeutungen von R⁸ hat oder für CO-(C₁-C₄)-Alkyl steht;

- 25 Aryl für Phenyl, Naphthyl oder Heteroaryl steht, die alle durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe Halogen, (C₁-C₅)-Alkyl, Phenyl, Toly, CF₃, NO₂, OH, -O-(C₁-C₅)-Alkyl, -O-(C₂-C₄)-Alkyl-O-(C₁-C₃)-Alkyl, (C₁-C₂)-Alkylendioxy, NH₂, -NH-(C₁-C₃)-Alkyl, -N((C₁-C₃)-Alkyl)₂, NH-CHO, -NH-CO-(C₁-C₅)-Alkyl, CN, CO-NH₂, CO-NH-(C₁-C₃)-Alkyl, CO-N((C₁-C₃)-Alkyl)₂, COOH, CO-O-
- 30 (C₁-C₅)-Alkyl, Heterocyclyl, CHO, CO-(C₁-C₅)-Alkyl, S(O)_n-(C₁-C₄)-Alkyl, S(O)_n-

Phenyl, $S(O)_n$ -Tolyl, $S(O)_2$ -NH₂, $S(O)_2$ -NH-(C₁-C₃)-Alkyl und $S(O)_2$ -N((C₁-C₃)-Alkyl)₂, substituiert sein können;

5 Heteroaryl für den Rest eines monocyclischen 5-gliedrigen oder 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus oder eines bicyclischen 8-gliedrigen bis 10-gliedrigen aromatischen Heterocyclus steht, die jeweils ein oder mehrere Ring-Heteroatome aus der Reihe N, O und S enthalten;

10 Heterocyclyl für den Rest eines monocyclischen oder polycyclischen, 5-gliedrigen bis 11-gliedrigen gesättigten oder teilweise ungesättigten Heterocyclus steht, der ein oder mehrere Ring-Heteroatome aus der Reihe N, O und S enthält und der durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe Fluor, (C₁-C₅)-Alkyl, OH, -O-(C₁-C₅)-Alkyl, -O-(C₂-C₄)-Alkyl-O-(C₁-C₃)-Alkyl, NH₂, -NH-(C₁-C₃)-Alkyl, -N((C₁-C₃)-Alkyl)₂, CN, CO-NH₂, CO-NH-(C₁-C₃)-Alkyl, CO-N((C₁-C₃)-Alkyl)₂, COOH und CO-O-(C₁-C₅)-Alkyl substituiert sein kann;

n für 0, 1 oder 2 steht;

m für 2, 3 oder 4 steht;

20

in allen ihren stereoisomeren Formen und Mischungen davon in allen Verhältnissen, und/oder ihren physiologisch verträglichen Salzen zur Herstellung eines Medikaments zur Aktivierung der löslichen Guanylatcyclase.

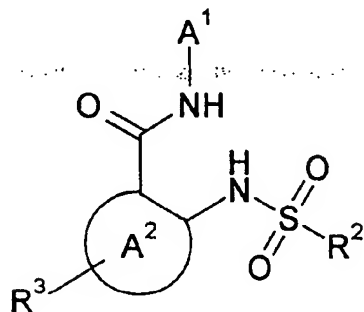
25 2. Verwendung von Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1 und/oder ihren physiologisch verträglichen Salzen, worin A¹ für Phenyl, Naphthyl oder bicyclisches Heteroaryl steht, wobei diese Reste unsubstituiert oder substituiert sein können.

30 3. Verwendung von Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1 und/oder 2 und/oder ihren physiologisch verträglichen Salzen, worin A² zusammen mit den

beiden die Gruppe R^2 -SO₂-NH und die Gruppe CO-NH tragenden Atomen einen aromatischen Ring bildet.

4. Verwendung von Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 und/oder ihren physiologisch verträglichen Salzen, worin R^2 für unsubstituiertes oder substituiertes Aryl steht.
5. Verwendung von Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 und/oder ihren physiologisch verträglichen Salzen, worin A^2 zusammen mit den beiden die Gruppe R^2 -SO₂-NH und die Gruppe CO-NH tragenden Atomen einen unsubstituierten oder substituierten Benzolring bildet und R^2 für unsubstituiertes oder substituiertes Aryl steht.
6. Verwendung von Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5 und/oder ihren physiologisch verträglichen Salzen zur Herstellung eines Medikaments zur Therapie oder Prophylaxe von Herz-Kreislauf-Erkrankungen, endothelialer Dysfunktion, diastolischer Dysfunktion, Atherosklerose, Bluthochdruck, Angina pectoris, Thrombosen, Restenosen, Myocardinfarkt, Schlaganfällen, Herzinsuffizienz, Pulmonalhypertonie, erektiler Dysfunktion, Asthma bronchiale, chronischer Niereninsuffizienz, Diabetes oder Leberzirrhose oder zur Verbesserung einer eingeschränkten Lernfähigkeit oder Gedächtnisleistung.

7. Verbindungen der Formel II,



II

in der

A¹ für einen Rest aus der Reihe Phenyl, Naphthyl und Heteroaryl steht, die alle durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Reste R¹ substituiert sein

5 können;

der Ring A², der die Kohlenstoffatome umfaßt, die die Gruppen CO-NH- und NH-SO₂R² tragen, für einen Benzolring, einen Naphthalinring, einen gesättigten oder teilweise ungesättigten 3-gliedrigen bis 7-gliedrigen Carbocyclus, einen gesättigten, teilweise ungesättigten oder aromatischen monocyclischen 5-gliedrigen bis 7-gliedrigen Heterocyclus, der ein oder mehrere Ring-Heteroatome aus der Reihe N, O und S enthält, oder einen gesättigten, teilweise ungesättigten oder aromatischen bicyclischen 8-gliedrigen bis 10-gliedrigen Heterocyclus, der ein oder mehrere Ring-Heteroatome aus der Reihe N, O und S enthält, steht;

15

R¹ für Halogen, Aryl, CF₃, NO₂, OH, -O-(C₁-C₇)-Alkyl, -O-(C₂-C₄)-Alkyl-O-(C₁-C₇)-Alkyl, -O-Aryl, (C₁-C₂)-Alkylendioxy, NR⁵R⁶, CN, CO-NR⁵R⁶, COOH, CO-O-(C₁-C₅)-Alkyl, Heterocyclyl, CHO, CO-(C₁-C₁₀)-Alkyl, CO-Aryl und (C₁-C₁₀)-Alkyl, das durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Reste R⁴ substituiert sein kann,

20 steht;

R² für Aryl, Heterocyclyl oder NR⁵R⁶ steht;

R³ für einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe

25 Halogen, CF₃, OH, -O-(C₁-C₁₀)-Alkyl, -O-(C₁-C₇)-Alkyl-R⁷, -O-Aryl, SH, -S-(C₁-C₁₀)-Alkyl, -S-(C₁-C₇)-Alkyl-R⁷, -S-Aryl, (C₁-C₃)-Alkylendioxy, CN, NO₂, NR⁸R⁹, CO-NR⁵R⁶, COOH, CO-O-(C₁-C₅)-Alkyl, Heterocyclyl, S(O)_n-(C₁-C₇)-Alkyl, S(O)_n-Aryl, S(O)_n-NR⁵R⁶ und (C₁-C₇)-Alkyl, das durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Reste R⁴ substituiert sein kann, steht;

30

R⁴ für Fluor, OH, -O-(C₁-C₁₀)-Alkyl, -O-(C₁-C₇)-Alkyl-R⁷, -O-Aryl, SH, -S-(C₁-C₁₀)-Alkyl, -S-(C₁-C₇)-Alkyl-R⁷, -S-Aryl, -P(O)(O-(C₁-C₅)-Alkyl)₂, -P(O)(OH)₂, CN, NR⁸R⁹, CO-NH₂, CO-NH-(C₁-C₃)-Alkyl, CO-N((C₁-C₃)-Alkyl)₂, COOH, CO-O-(C₁-C₅)-Alkyl, Heterocyclyl oder Oxo steht;

5

R⁵ für Wasserstoff, (C₁-C₁₀)-Alkyl, das durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten R⁴ und/oder durch Aryl substituiert sein kann, Aryl, Heterocyclyl, CO-(C₁-C₁₀)-Alkyl, CO-Aryl, CO-Heterocyclyl, SO₂-(C₁-C₁₀)-Alkyl, SO₂-Aryl oder SO₂-Heterocyclyl steht;

10

R⁶ unabhängig von R⁵ eine der für R⁵ angegebenen Bedeutungen hat, oder R⁵ und R⁶ zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-gliedrigen bis 8-gliedrigen gesättigten oder teilweise ungesättigten Ring bilden, der zusätzlich zu dem die Gruppen R⁵ und R⁶ tragenden Stickstoffatom noch ein oder mehrere

15

weitere Ring-Heteroatome aus der Reihe N, O und S enthalten kann und der durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe Fluor, (C₁-C₅)-Alkyl, (C₁-C₃)-Hydroxyalkyl, -(C₁-C₃)-Alkyl-O-(C₁-C₄)-Alkyl, Aryl, CF₃, OH, -O-(C₁-C₇)-Alkyl, -O-Aryl, -O-(C₂-C₄)-Alkyl-O-(C₁-C₇)-Alkyl, (C₂-C₃)-Alkylendioxy, NR⁸R⁹, CN, CO-NH₂, CO-NH-(C₁-C₃)-Alkyl, CO-N((C₁-C₃)-Alkyl)₂, COOH, CO-O-(C₁-

20

C₅)-Alkyl, CHO, CO-(C₁-C₅)-Alkyl, S(O)_n-(C₁-C₄)-Alkyl, S(O)_n-NH₂, S(O)_n-NH-(C₁-C₃)-Alkyl, S(O)_n-N((C₁-C₃)-Alkyl)₂, Oxo, -(CH₂)_m-NH₂, -(CH₂)_m-NH-(C₁-C₄)-Alkyl und -(CH₂)_m-N((C₁-C₄)-Alkyl)₂ substituiert sein kann, wobei in dem Substituenten -(CH₂)_m-N((C₁-C₄)-Alkyl)₂ die beiden Alkylgruppen durch eine Einfachbindung verknüpft sein können und dann zusammen mit dem sie tragenden Stickstoffatom

25

einen 5-gliedrigen bis 7-gliedrigen Ring bilden, der neben dem Stickstoffatom und den Kohlenstoffatomen zusätzlich auch noch ein Sauerstoffatom, ein Schwefelatom oder eine Gruppe NR⁵ als Ringglied enthalten kann;

R⁷ für OH, -O-(C₁-C₇)-Alkyl, NH₂, -NH-(C₁-C₄)-Alkyl oder -N((C₁-C₄)-Alkyl)₂ steht,

30

wobei in dem Substituenten N((C₁-C₄)-Alkyl)₂ die beiden Alkylgruppen durch eine Einfachbindung verknüpft sein können und dann zusammen mit dem sie tragenden

Stickstoffatom einen 5-gliedrigen bis 7-gliedrigen Ring bilden, der neben dem Stickstoffatom und den Kohlenstoffatomen zusätzlich auch noch ein Sauerstoffatom, ein Schwefelatom oder eine Gruppe NR^5 als Ringglied enthalten kann;

- 5 R^8 für Wasserstoff oder $(\text{C}_1\text{-C}_7)\text{-Alkyl}$, das durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe OH , $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_5)\text{-Alkyl}$, NH_2 , $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-Alkyl}$ und $-\text{N}((\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-Alkyl})_2$ substituiert sein kann, steht, wobei in dem Substituenten $\text{N}((\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-Alkyl})_2$ die beiden Alkylgruppen durch eine Einfachbindung verknüpft sein können und dann zusammen mit dem sie tragenden Stickstoffatom einen 5-
- 10 gliedrigen bis 7-gliedrigen Ring bilden, der neben dem Stickstoffatom und den Kohlenstoffatomen zusätzlich auch noch ein Sauerstoffatom, ein Schwefelatom oder eine Gruppe NR^5 als Ringglied enthalten kann;

- R^9 unabhängig von R^8 eine der Bedeutungen von R^8 hat oder für $\text{CO}(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-Alkyl}$
- 15 steht;

- Aryl für Phenyl, Naphthyl oder Heteroaryl steht, die alle durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe Halogen, $(\text{C}_1\text{-C}_5)\text{-Alkyl}$, Phenyl, Toly, CF_3 , NO_2 , OH , $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_5)\text{-Alkyl}$, $-\text{O}(\text{C}_2\text{-C}_4)\text{-Alkyl-O}(\text{C}_1\text{-C}_3)\text{-Alkyl}$, $(\text{C}_1\text{-C}_2)\text{-Alkylendioxy}$, NH_2 , $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_3)\text{-Alkyl}$, $-\text{N}((\text{C}_1\text{-C}_3)\text{-Alkyl})_2$, NH-CHO , $-\text{NH-CO}(\text{C}_1\text{-C}_5)\text{-Alkyl}$, CN , CO-NH_2 , $\text{CO-NH}(\text{C}_1\text{-C}_3)\text{-Alkyl}$, $\text{CO-N}((\text{C}_1\text{-C}_3)\text{-Alkyl})_2$, COOH , $\text{CO-O}(\text{C}_1\text{-C}_5)\text{-Alkyl}$, Heterocyclyl, CHO , $\text{CO}(\text{C}_1\text{-C}_5)\text{-Alkyl}$, $\text{S(O)}_n(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-Alkyl}$, $\text{S(O)}_n\text{-Phenyl}$, $\text{S(O)}_n\text{-Tolyl}$, $\text{S(O)}_2\text{-NH}_2$, $\text{S(O)}_2\text{-NH}(\text{C}_1\text{-C}_3)\text{-Alkyl}$ und $\text{S(O)}_2\text{-N}((\text{C}_1\text{-C}_3)\text{-Alkyl})_2$ substituiert sein können;

25

Heteroaryl für den Rest eines monocyclischen 5-gliedrigen oder 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus oder eines bicyclischen 8-gliedrigen bis 10-gliedrigen aromatischen Heterocyclus steht, die jeweils ein oder mehrere Ring-Heteroatome aus der Reihe N, O und S enthalten;

30

Heterocyclyl für den Rest eines monocyclischen oder polycyclischen, 5-gliedrigen bis 11-gliedrigen gesättigten oder teilweise ungesättigten Heterocyclus steht, der ein oder mehrere Ring-Heteroatome aus der Reihe N, O und S enthält und der durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe Fluor, (C₁-C₅)-Alkyl, OH, -O-(C₁-C₅)-Alkyl, -O-(C₂-C₄)-Alkyl-O-(C₁-C₃)-Alkyl, NH₂, -NH-(C₁-C₃)-Alkyl, -N((C₁-C₃)-Alkyl)₂, CN, CO-NH₂, CO-NH-(C₁-C₃)-Alkyl, CO-N((C₁-C₃)-Alkyl)₂, COOH und CO-O-(C₁-C₅)-Alkyl substituiert sein kann;

n für 0, 1 oder 2 steht;

m für 2, 3 oder 4 steht;

in allen ihren stereoisomeren Formen und Mischungen davon in allen Verhältnissen, und ihre physiologisch verträglichen Salze,

wobei Verbindungen der Formel I ausgeschlossen sind,

a) in der gleichzeitig A¹ für Phenyl steht, A² zusammen mit den die Gruppen CO-NH und R²SO₂-NH tragenden Kohlenstoffatomen einen Benzolring bildet und R¹ für Reste aus der Reihe Halogen, Phenyloxy, Naphthyloxy, 1,3-Benzthiazol-2-yloxy, Pyrimidin-4-yloxy und Pyrimidin-6-yloxy, die alle unsubstituiert oder substituiert sein können, steht;

b) oder in der A¹ oder R² für 2,1,3-Benzothiadiazol-4-yl steht;

c) oder in der A¹ für 2-Hydroxy-phenyl, 2-Ethoxycarbonylmethoxy-phenyl, 2-Carboxy-phenyl, 2-Carboxyalkyl-phenyl oder 2-Carbamoyl-phenyl steht;

d) oder in der gleichzeitig der Ring R³-A² zusammen mit den die Gruppen CO-NH und R²SO₂-NH tragenden Kohlenstoffatomen einen Benzolring bildet, der in der 5-Position durch Nitro oder Brom oder Chlor substituiert ist oder in den Positionen 5

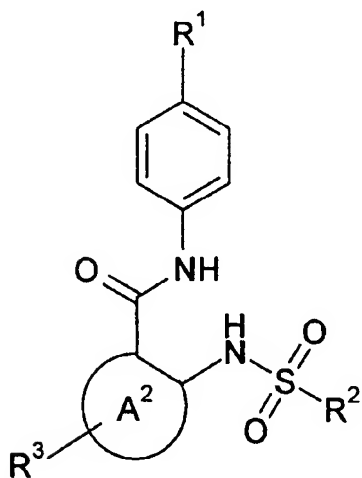
und 6 durch zwei Chloratome substituiert ist, R^2 für 4-Chlorphenyl steht und A^1 für 3-Trifluormethyl-phenyl steht;

e) oder in der der Ring R^3 - A^2 zusammen mit den die Gruppen CO-NH und R^2 SO₂-NH tragenden Kohlenstoffatomen einen Indolring, an dem die Sulfonylaminogruppe in der 2-Position steht, einen 5-Aminopyrazolring, an dem die Sulfonylaminogruppe in 3-Position steht, einen 4-Hydroxychinolinring, an dem die Sulfonylaminogruppe in 2-Position steht, einen Pyrazolo[1,5-a]pyrimidinring, an dem die Sulfonylaminogruppe in 2-Position steht, oder einen Cyclohexanring bildet;

10

f) oder in der gleichzeitig der Ring R^3 - A^2 zusammen mit den die Gruppen CO-NH und R^2 SO₂-NH tragenden Kohlenstoffatomen einen Benzolring bildet, R^2 für 4-Tolyl steht und A^1 für 4-Pyridyl steht.

15 8. Verbindungen der Formel Ik,



Ik

in der

20 der Ring A^2 , der die Kohlenstoffatome umfaßt, die die Gruppen CO-NH- und NH-SO₂R² tragen, für einen Benzolring oder einen Thiophenring steht;

R¹ für einen Substituenten aus der Reihe CO-(C₁-C₁₀)-Alkyl, CO-Aryl, CO-NR⁵R⁶,
 -NH-CO-(C₁-C₁₀)-Alkyl, -NH-CO-Aryl, -N(CO-(C₁-C₁₀)-Alkyl)₂, -N(CO-Aryl)₂,
 -NH-SO₂-(C₁-C₁₀)-Alkyl, -NH-SO₂-Aryl, -N(SO₂-(C₁-C₁₀)-Alkyl)₂, und -N(SO₂-Aryl)₂,
 worin alle Alkylreste durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Reste R⁴
 5 substituiert sein können, steht;

R² für Aryl, Heterocyclyl oder NR⁵R⁶ steht;

R³ für einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe
 10 Wasserstoff, Halogen, CF₃, OH, -O-(C₁-C₁₀)-Alkyl, -O-(C₁-C₇)-Alkyl-R⁷, -O-Aryl, SH,
 -S-(C₁-C₁₀)-Alkyl, -S-(C₁-C₇)-Alkyl-R⁷, -S-Aryl, (C₁-C₂)-Alkylendioxy, CN, NO₂, NR⁸R⁹,
 CO-NR⁵R⁶, COOH, CO-O-(C₁-C₅)-Alkyl, Heterocyclyl, S(O)_n-(C₁-C₇)-Alkyl, S(O)_n-Aryl,
 S(O)_n-NR⁵R⁶ und (C₁-C₇)-Alkyl, das durch einen oder mehrere gleiche oder
 verschiedene Reste R⁴ substituiert sein kann, steht;

15

R⁴ für Fluor, OH, -O-(C₁-C₁₀)-Alkyl, -O-(C₁-C₇)-Alkyl-R⁷, -O-Aryl, SH, -S-(C₁-C₁₀)-
 Alkyl, -S-(C₁-C₇)-Alkyl-R⁷, -S-Aryl, -P(O)(O-(C₁-C₅)-Alkyl)₂, -P(O)(OH)₂, CN, NR⁸R⁹,
 CO-NH₂, CO-NH-(C₁-C₃)-Alkyl, CO-N((C₁-C₃)-Alkyl)₂, COOH, CO-O-(C₁-C₅)-Alkyl,
 Heterocyclyl oder Oxo steht;

20

R⁵ für Wasserstoff, (C₁-C₁₀)-Alkyl, das durch einen oder mehrere gleiche oder
 verschiedene Substituenten R⁴ und/oder durch Aryl substituiert sein kann, Aryl,
 Heterocyclyl, CO-(C₁-C₁₀)-Alkyl, CO-Aryl, CO-Heterocyclyl, SO₂-(C₁-C₁₀)-Alkyl,
 SO₂-Aryl oder SO₂-Heterocyclyl steht;

25

R⁶ unabhängig von R⁵ eine der für R⁵ angegebenen Bedeutungen hat, oder R⁵ und
 R⁶ zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-gliedrigen
 bis 8-gliedrigen gesättigten oder teilweise ungesättigten Ring bilden, der zusätzlich
 zu dem die Gruppen R⁵ und R⁶ tragenden Stickstoffatom noch ein oder mehrere
 30 weitere Ring-Heteroatome aus der Reihe N, O und S enthalten kann und der durch
 einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe Fluor,

(C₁-C₅)-Alkyl, (C₁-C₃)-Hydroxyalkyl, -(C₁-C₃)-Alkyl-O-(C₁-C₄)-Alkyl, Aryl, CF₃, OH, -O-(C₁-C₇)-Alkyl, -O-Aryl, -O-(C₂-C₄)-Alkyl-O-(C₁-C₇)-Alkyl, (C₂-C₃)-Alkylendioxy, NR⁸R⁹, CN, CO-NH₂, CO-NH-(C₁-C₃)-Alkyl, CO-N((C₁-C₃)-Alkyl)₂, COOH, CO-O-(C₁-C₅)-Alkyl, CHO, CO-(C₁-C₅)-Alkyl, S(O)_n-(C₁-C₄)-Alkyl, S(O)_n-NH₂, S(O)_n-NH-(C₁-C₃)-Alkyl, S(O)_n-N((C₁-C₃)-Alkyl)₂, Oxo, -(CH₂)_m-NH₂, -(CH₂)_m-NH-(C₁-C₄)-Alkyl und -(CH₂)_m-N((C₁-C₄)-Alkyl)₂ substituiert sein kann, wobei in dem Substituenten -(CH₂)_m-N((C₁-C₄)-Alkyl)₂ die beiden Alkylgruppen durch eine Einfachbindung verknüpft sein können und dann zusammen mit dem sie tragenden Stickstoffatom einen 5-gliedrigen bis 7-gliedrigen Ring bilden, der neben dem Stickstoffatom und den Kohlenstoffatomen zusätzlich auch noch ein Sauerstoffatom, ein Schwefelatom oder eine Gruppe NR⁵ als Ringglied enthalten kann;

R⁷ für OH, -O-(C₁-C₇)-Alkyl, NH₂, -NH-(C₁-C₄)-Alkyl oder -N((C₁-C₄)-Alkyl)₂ steht, wobei in dem Substituenten N((C₁-C₄)-Alkyl)₂ die beiden Alkylgruppen durch eine Einfachbindung verknüpft sein können und dann zusammen mit dem sie tragenden Stickstoffatom einen 5-gliedrigen bis 7-gliedrigen Ring bilden, der neben dem Stickstoffatom und den Kohlenstoffatomen zusätzlich auch noch ein Sauerstoffatom, ein Schwefelatom oder eine Gruppe NR⁵ als Ringglied enthalten kann;

R⁸ für Wasserstoff oder (C₁-C₇)-Alkyl, das durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe OH, -O-(C₁-C₅)-Alkyl, NH₂, -NH-(C₁-C₄)-Alkyl und -N((C₁-C₄)-Alkyl)₂ substituiert sein kann, steht, wobei in dem Substituenten N((C₁-C₄)-Alkyl)₂ die beiden Alkylgruppen durch eine Einfachbindung verknüpft sein können und dann zusammen mit dem sie tragenden Stickstoffatom einen 5-gliedrigen bis 7-gliedrigen Ring bilden, der neben dem Stickstoffatom und den Kohlenstoffatomen zusätzlich auch noch ein Sauerstoffatom, ein Schwefelatom oder eine Gruppe NR⁵ als Ringglied enthalten kann;

R⁹ unabhängig von R⁸ eine der Bedeutungen von R⁸ hat oder für CO-(C₁-C₄)-Alkyl steht;

- Aryl für Phenyl, Naphthyl oder Heteroaryl steht, die alle durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe Halogen, (C₁-C₅)-Alkyl, Phenyl, Toly, CF₃, NO₂, OH, -O-(C₁-C₅)-Alkyl, -O-(C₂-C₄)-Alkyl-O-(C₁-C₃)-Alkyl, (C₁-C₂)-Alkylendioxy, NH₂, -NH-(C₁-C₃)-Alkyl, -N((C₁-C₃)-Alkyl)₂, NH-CHO, -NH-CO-(C₁-C₅)-Alkyl, CN, CO-NH₂, CO-NH-(C₁-C₃)-Alkyl, CO-N((C₁-C₃)-Alkyl)₂, COOH, CO-O-(C₁-C₅)-Alkyl, Heterocyclyl, CHO, CO-(C₁-C₅)-Alkyl, S(O)_n-(C₁-C₄)-Alkyl, S(O)_n-Phenyl, S(O)_n-Toly, S(O)₂-NH₂, S(O)₂-NH-(C₁-C₃)-Alkyl und S(O)₂-N((C₁-C₃)-Alkyl)₂, substituiert sein können;
- 5
- 10 Heteroaryl für den Rest eines monocyclischen 5-gliedrigen oder 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus oder eines bicyclischen 8-gliedrigen bis 10-gliedrigen aromatischen Heterocyclus steht, die jeweils ein oder mehrere Ring-Heteroatome aus der Reihe N, O und S enthalten;
- 15 Heterocyclyl für den Rest eines monocyclischen oder polycyclischen, 5-gliedrigen bis 11-gliedrigen gesättigten oder teilweise ungesättigten Heterocyclus steht, der ein oder mehrere Ring-Heteroatome aus der Reihe N, O und S enthält und der durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe Fluor, (C₁-C₅)-Alkyl, OH, -O-(C₁-C₅)-Alkyl, -O-(C₂-C₄)-Alkyl-O-(C₁-C₃)-Alkyl, NH₂, -NH-(C₁-C₃)-Alkyl, -N((C₁-C₃)-Alkyl)₂, CN, CO-NH₂, CO-NH-(C₁-C₃)-Alkyl, CO-N((C₁-C₃)-Alkyl)₂, COOH und CO-O-(C₁-C₅)-Alkyl substituiert sein kann;
- 20
- n für 0, 1 oder 2 steht;
- 25 m für 2, 3 oder 4 steht;
- in allen ihren stereoisomeren Formen und Mischungen davon in allen Verhältnissen, und ihre physiologisch verträglichen Salze.
- 30 9. Verbindungen der Formeln Ii oder Ik gemäß Anspruch 7 oder 8 und/oder ihre physiologisch verträglichen Salze zur Anwendung als Arzneimittel.

10. Pharmazeutisches Präparat, dadurch gekennzeichnet, daß es eine oder mehrere Verbindungen der Formeln Ii oder Ik gemäß Anspruch 7 oder Anspruch 8 und/oder ihre physiologisch verträglichen Salze neben pharmazeutisch einwandfreien
- 5 Trägerstoffen und/oder Zusatzstoffen enthält.